MANUAL

PRÁTICAS DE QUALIDADE NA PESQUISA BIOMÉDICA BÁSICA

Organização Mundial da Saúde

CPqRR / FIOCRUZ

TDR Para investigação sobre doenças ligadas à pobreza
UNICEF • PNUD • Banco Mundial • OMS

Publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2006

Sob o título Handbook: quality practices in basic biomedical research © Organização Mundial da Saúde 2006

O Diretor Geral da Organização Mundial da Saúde concedeu os diretos de tradução para uma edição em português para o Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR – FIOCRUZ), que é o responsável exclusivo pela edição em português.

Traduzido por Editione Editoração e Consultoria Científica S/C Ltda

Contato no CPqRR: Ivanete Milagres Presot (ivanete@cpqrr.fiocruz.br)

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Handbook: quality practices in basic biomedical research/ preparado para TDR pelo Grupo Científico de Trabalho sobre Práticas de Qualidade na Pesquisa Biomédica Básica

Catalogação-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do CPqRR
Segemar Oliveira Magalhães CRB/6 1975

W927m 2010

World Health Organization.

Manual: práticas de qualidade na pesquisa biomédica básica / World Health Organization ; tradução de Editione Editoração e Consultoria Científica S/C Ltda. – Belo Horizonte: CPqRR, 2010.

120 p. – (Série Qualidade ; 1)

ISBN: 978-85-99016-13-8

1. Pesquisa Biomédica/métodos 2. Controle de Qualidade 3. Ética em Pesquisa/educação 4. Manuais I. Scientific Working Group on Quality Practices in Basic Biomedical Research. II. UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Trainning in Tropical Diseases. III. Título: Manual: Práticas de qualidade na pesquisa biomédica básica.

CDD – 22. ed. – 610

© Organização Mundial da Saúde 2006

Todos os direitos reservados. Publicações da Organização Mundial da Saúde podem ser obtidas de WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 3264; fax +41 22 7914857; e-mail: bookorders@who.int). Pedidos de permissão para reproduzir ou traduzir publicações da WHO – sejam para venda ou distribuição com fins não comerciais – devem ser endereçados para WHO Press, no endereço acima (fax: =41 22 7914806; e-mail: permissions@who.int).

A referência à empresas específicas ou determinados fabricantes de produtos não implica que os mesmos sejam endossados ou recomendados pela Organização Mundial da Saúde em preferência a outros de natureza semelhante não mencionados. Exceto por erros e omissões, os nomes dos proprietários dos produtos são distinguidos por letras maiúsculas.

Todas as precauções possíveis foram tomadas pela Organização Mundial da Saúde no sentido de verificar as informações contidas nessa publicação. No entanto, o material publicado tem sido distribuído sem garantias de qualquer tipo, sejam expressas ou implícitas. A responsabilidade pela interpretação e uso do material é exclusiva do leitor. Em circunstância nenhuma, a Organização Mundial da Saúde é responsável por danos resultantes do seu uso.

Desenho: Lisa Schwarb
Formato: Transfotexte, Lausanne

Manual: Práticas de Qualidade na Pesquisa Biomédica Básica

Preparado para o TDR pelo Grupo Científico de Trabalho sobre Práticas de Qualidade na Pesquisa Biomédica Básica

AGRADECIMENTO

O presente manual enfoca o importante tópico da qualidade em pesquisa biomédica básica. As práticas de qualidade apresentadas nesse manual fornecem as bases para um sistema de gestão da qualidade não regulatório que, se adequadamente aplicado, capacitará instituições e indivíduos a produzir resultados de pesquisa confiáveis. Esse sistema de gestão da qualidade foi elaborado com o propósito de auxiliar instituições de pesquisa e pesquisadores que almejam melhorar a qualidade de seus resultados.

O manual provisório sobre padrões de qualidade em pesquisa biomédica básica (2001) foi revisado por um grupo de trabalho especializado constituído por cientistas de todas as partes do mundo e convocado pela UNICEF/UNDP/WORD BANK/WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Um grupo editorial foi encarregado de redigir o documento atual, baseando-se nos pareceres daquele grupo de trabalho. As revisões e acréscimos sugeridos pelo grupo de trabalho foram incorporados no presente Manual sobre Práticas de Qualidade na Pesquisa Biomédica Básica (PQPB).

O sistema de gestão da qualidade descrito nesse manual proporcionará às instituições e pesquisadores as ferramentas necessárias para implementação e monitoramento de práticas de qualidade em suas pesquisas, aumentando assim a credibilidade e aceitação de seus trabalhos. O manual destaca práticas não regulatórias, que podem ser facilmente institucionalizadas sem grandes custos.

O TDR deseja expressar sua gratidão e reconhecimento pela participação e apoio de todos aqueles envolvidos na produção deste manual, especialmente o grupo editorial constituído por Nadia Gawadi, David Long e Jürg Seiler por sua dedicação e valiosa contribuição.

Para correspondência:
Dra. Deborah Kioy PhD.
Pre- Clinical Coordinator
Product Development and Evaluation
Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases
World Health Organization
20 Avenue Appia
1211 Geneva 27- Switzerland
Tel.+41 22 791 3524
Fax.+41 22 791 4774
E-mail:kioy@who.int

CONTEÚDO

PREFÁCIO

ESCOPO E PRINCÍPIOS

1. INTRODUÇÃO ÀS PRÁTICAS DE QUALIDADE NA PESQUISA BIOMÉDICA

2. O QUE É PESQUISA BIOMÉDICA BÁSICA?

2.1 Pesquisa biomédica básica: modelo de desenvolvimento de drogas

2.1.1 Estágio 1a : descoberta per se

2.1.2 Estágio 1b: pesquisa de transição

2.1.3 Estágio 1c: pesquisa não-regulamentada, não-clínica

2.2 Pesquisa biomédica básica diferente do desenvolvimento de drogas

2.2.1 Estágio 1a : descoberta per se

2.2.2 Estágio 1b: pesquisa de transição

2.2.3 Estágio 1c: estágio da prova do princípio (PDP)

3. O QUE É QUALIDADE EM PESQUISA?

3.1 Relação entre estudo e dados

3.2 Dados, registros e relatórios

3.3 Reprodutibilidade

3.4 Propósito das práticas de qualidade

4. PRÁTICAS DE QUALIDADE NA PESQUISA BIOMÉDICA BÁSICA

4.1 Organização

4.1.1 Política da qualidade e responsabilidades do pessoal

4.1.2 Pessoal e treinamento

4.2 Recursos físicos

4.3 Documentação

4.3.1 Documentos prescritivos: projeto de pesquisa e planos de estudo

4.3.2 Procedimentos operacionais padrão (POPs)

4.3.3 Documentos descritivos: armazenamento adequado dos registros

4.3.4 Uso de cadernos de anotações

4.3.5 Apresentação dos resultados

4.3.6 Armazenamento e arquivamento dos registros

4.4 Supervisão/garantia da qualidade

4.4.1 Revisão das qualificações do pessoal

4.4.2 Verificação dos resultados

4.4.3 Avaliação e revisão do relatório final

4.5 Práticas de publicação

4.5.1 Relato dos resultados em publicações pequenas e separadas

4.5.2 Publicação de resultados negativos

4.5.3 Atribuição de crédito aos colaboradores

4.5.4 Lista de autores

4.5.5 Escolha do fórum de publicação

4.5.6 Patentes e publicação científica

4.6 Considerações éticas

4.6.1 Biossegurança

5. CONCLUSÕES

6. APÊNDICES

6.1 Apêndice 1: Glossário e definições

6.2 Apêndice 2: Aplicação das práticas de qualidade ao desenvolvimento de drogas ou produtos terapêuticos

6.3 Apêndice 3: Procedimento operacional padrão: modelo e instruções

6.4 Apêndice 4: Exemplo de procedimento operacional padrão: pH metro

6.5 Apêndice 5: Exemplo de procedimento operacional padrão: manuseio da balança OHAUS

6.6 Apêndice 6: Exemplo de procedimento operacional padrão: cultivo da linhagem celular T2

6.7 Apêndice 7: Modelo e instruções para Curriculum Vitae (CV)

6.8 Apêndice 8: Modelo e exemplo de registro de treinamento

6.9 Apêndice 9: Diagrama: Documentação prescritiva/descritiva e treinamento

6.10 Apêndice 10: Adaptação das PQPB a pequenos grupos de pesquisa ou pesquisadores individuais

6.11 Apêndice 11: "O que fazer"- uma pequena lista de atividades que precisam ser implementadas

PREFÁCIO

O presente documento é a versão atualizada do manual provisório Quality standards in basic biomedical research (TDR/PRD/QSBR/01.1) publicado em 2001. O manual provisório foi baseado nas deliberações de um grupo de trabalho científico especializado (GTE) convocado pelo UNDP/World Bank/World Health Organization Special Programme for Reseach and Training in Tropical Diseases (TDR). O GTE, composto por especialistas independentes, reuniu-se em Genebra entre 4 e 6 de setembro de 2000 para discutir diversos aspectos relacionados às Boas Práticas de Laboratório - BPL (Good Laboratory Practices - GLP) e práticas de trabalho científico bem fundamentadas. O grupo concluiu que havia necessidade de disseminar informações e normas que abrangessem a pesquisa biomédica básica.

Com essa finalidade, foi elaborado o manual provisório, que define os padrões de qualidade requeridos na pesquisa biomédica básica na área de doenças endêmicas. Essa publicação preliminar foi o primeiro passo no sentido de desenvolver um conjunto de orientações sobre boas práticas laboratoriais a serem adotadas na pesquisa biomédica básica. O documento foi distribuído internacionalmente entre os cientistas envolvidos na pesquisa de novas estratégias para prevenção ou combate às doenças, incluindo o desenvolvimento de novas drogas. Os comentários e sugestões foram compilados, com o objetivo de incorporar as respostas e produzir um documento final revisado.

Assim, reuniu-se um grupo editorial que ficou encarregado de analisar os comentários recebidos e preparar a redação do documento final. O documento final foi então discutido por um grupo de especialistas em várias disciplinas num encontro realizado em Genebra nos dias 25 e 26 de Janeiro de 2006. Os objetivos do encontro foram:

• revisar o rascunho do documento final no que diz respeito ao conteúdo, escopo e abrangência de todos os aspectos importantes

• revisar os apêndices quanto a conformidade e aplicabilidade

1 Atualmente é UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.

• fazer recomendações para a publicação do documento final, ao qual foi conferido um novo título - Práticas de Qualidade na Pesquisa Biomédica Básica (Quality Practices in Basic Biomedical Research).

As práticas de qualidade em pesquisa biomédica básica descritas nesse documento não enfocam o conteúdo científico de nenhum programa ou projeto de pesquisa, mas referem-se à maneira como o trabalho de pesquisa deve ser gerenciado.

Participantes do Encontro do Grupo de Revisão, Genebra, 25 - 26 de Janeiro de 2005.

Mr David Bailes, South Barn Consulting Ltd, United Kingdom

Dr Hervé Bossin, Food and Agriculture Organization (FAO)/International Atomic Energy Agency (IAEA) Agriculture and Biotechnology Laboratory, Austria

Dr Gerard Daly, In Step Training, Ireland

Professor KS Gamaniel, National Institute for Pharmaceutical Research and Development, Nigéria

Dr Agneta Ganning, AstraZeneca R&D Södertälje, Suécia.

Dr Nadya Gawadi, Maxygen ApS, Dinamarca

Dr Myriam Arevalo Herrera, Instituto de Immunologia Del Valle, Colombia

Mr Paul A. Lemetti, BioAid, Pennsylvania, Estados Unidos

Mr David Long, CHIMEX, França.

Dr MJ Moshi, Muhimbilli University, College of Health Sciences, Institute of Traditional Medicine, Tanzânia

Dr Catherine Mundy, Center for Health Systems and Services, Management Sciences for Health, Massachusetts, Estados Unidos

Dr Juerg Seiler, ToxiConSeil, Suiça

Dr Marianne Martins de Araújo Stefani, Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical, Brasil

Dr Sudhir Srivastava, Central Drug Research Institute, Índia

Professor Vincent Pryde K. Titanji, University of Buea, Camarões

Professor A. Walubo, University of the Orange Free State, África do Sul

Dr Dorcas Yole, Institute of Primate Research, Quênia

Dr Mariano Gustavo Zalis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos, Brasil

Secretariado da OMS (WHO)

Dr Hashim Ghalib, Research Capability Strengthening (RCS)/TDR

Dr Deborah Kioy, Preclinical Coordinator, Product Development and Evaluation (PDE)/TDR

Dr Janis Lazdins, Acting Coordinator PDE/TDR.

Dr Ali Mohammadi, PDE/TDR.

Dr Ayo Oduola, Functional Coordinator Strategic and Discovery Research (SDR)/ TDR

Dr Rob Ridley, Director TDR.

Dr Fabio Zicker, Functional Coordinator RCS/TDR

Grupo Editorial

Dr Nadya Gawadi, Maxigen ApS, Dinamarca

Mr David Long, CHIMEX, França

Dr Nina Mattock SSK/TDR

Dr Deborah Kioy, Preclinical Coordinator, PDE/TDR.

Dr Juerg Seiler, ToxiConSeil, Suiça

ESCOPO E PRINCÍPIOS

A pesquisa biomédica básica refere-se à utilização de princípios científicos fundamentais à pesquisa médica e biológica, que por sua vez está direcionada para o desenvolvimento de ferramentas para detectar, prevenir ou tratar doenças humanas. A pesquisa biomédica básica está normalmente associada à descoberta e às etapas exploratórias do desenvolvimento de produtos ou drogas. Esse tipo de pesquisa ainda não é regulamentada por quaisquer diretrizes ou normas nacionais ou internacionais. Visto que a produção de dados de pesquisa confiáveis podem ser garantidos somente através de estudos adequadamente administrados, as "práticas de qualidade" propostas abordam os aspectos organizacionais, administrativos e práticos da pesquisa biomédica básica. Esse manual representa o volume complementar do manual sobre práticas de qualidade em pesquisa com segurança regulamentada,[1] produzido pelo TDR.

Essa versão atualizada do manual oferece orientação e instrumentos para a gestão prática dos estudos biomédicos básicos, com o fim de assegurar que as idéias sejam transformadas em ação e que a informação resultante seja corretamente capturada antes de entrar no domínio público.

O manual:

• Define a pesquisa biomédica básica no contexto do desenvolvimento de drogas, das re gras existentes e dos sistemas de qualidade.

• Examina a estrutura prática e organizacional dos estudos em pesquisa biomédica básica, independentemente do tipo (desenvolvimento de drogas ou outros campos de pesquisa em saúde)

• Examina a função da documentação descritiva e prescritiva.

• Discute como registrar, relatar, revisar, arquivar e publicar resultados a fim de trazê-los para o domínio público

• Abrange os preceitos éticos e de biossegurança.

1 TDR Handbook: Good Laboratory Practice. Quality practices for regulated non-clinical research and development. Geneva,UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), 2001 (TDR/PRD/GLP/01.2).

- Apresenta modelos de procedimentos operacionais padrão (POPs), currículos, registros de treinamento e alguns exemplos de POPs.

Espera-se que a ampla aplicação das práticas de qualidade propostas nesse manual leve a otimização do custo e a aceleração das descobertas, que em última instância beneficiarão a saúde humana.

1. INTRODUÇÃO ÀS PRÁTICAS DE QUALIDADE NA PESQUISA BIOMÉDICA

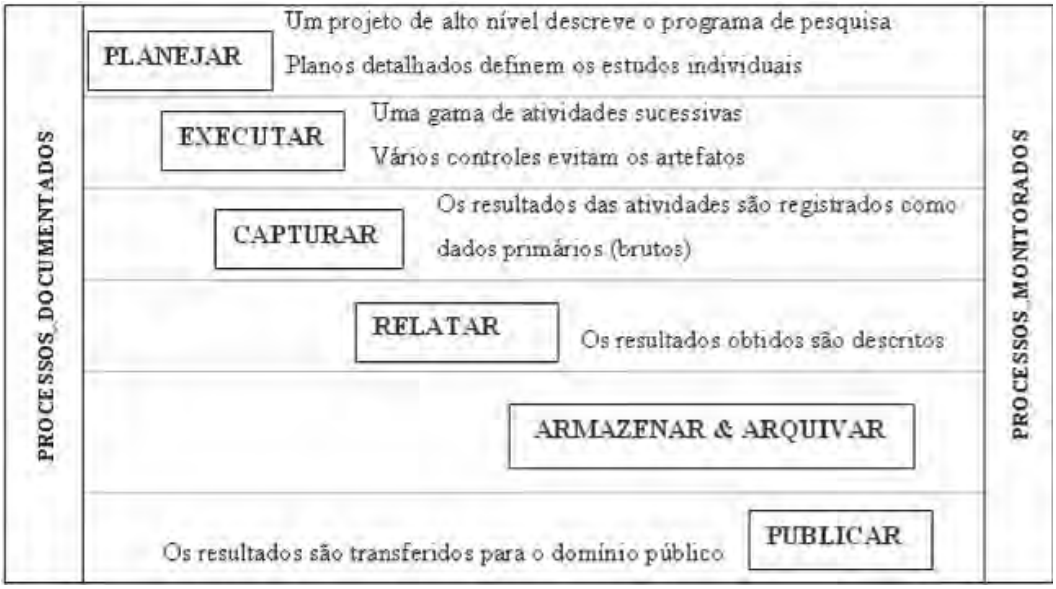
A população mundial confronta-se com sérios desafios na área da saúde na forma de novas doenças emergentes ou reemergentes, como por exemplo a gripe aviária, a síndrome respiratória grave aguda (severe acute respiratory syndrome – SARS), encefalopatias espongiformes transmissíveis [encefalopatia espongiforme bovina (bovine spongiform encephalopathy –BSE) e doença de Creutzfeldt-Jakob], vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency vírus – HIV), Ebola e outras doenças ou organismos multi-resistentes como a malária. Além disso, existem dificuldades crescentes para o tratamento de doenças antigas, como tripanossomíase, oncocercose, diabetes, hipertensão e câncer. O problema é agravado por vários fatores como as mudanças na distribuição etária das populações, as grandes migrações populacionais, as quais promovem a transmissão de doenças, as novas práticas no uso da terra, agricultura e reflorestamento e as mudanças climáticas globais, além de outras. Consequentemente, há uma demanda crescente por novas drogas e procedimentos para tratamento, que sejam baseados em conhecimentos atualizados sobre as causas e mecanismos das doenças, e em novos métodos de controle para os vetores. A busca por essas commodities e procedimentos aumentam a necessidade de pesquisadores e programas de pesquisa. Considerando-se que os fundos disponíveis são limitados, é essencial que a pesquisa científica básica em geral, especialmente nos campos da saúde, seja conduzida de modo satisfatório utilizando processos que minimizem o desperdício de recursos e reduzam a necessidade de confirmação e repetição do trabalho já executado.

Atualmente, muitas universidades, hospitais, instituições governamentais e indústrias utilizam sua infra-estrutura para realizar estudos científicos básicos que sejam relevantes para a descoberta e desenvolvimento de novas estratégias para o combate às doenças, incluindo os produtos potencialmente úteis à saúde. Os dados gerados dessas atividades precisam ser confiáveis a fim de garantir uma base sólida para as decisões sobre os investimentos a serem feitos no desenvolvimento de estratégias ou produtos. Visto que essas atividades não são reguladas, isto é, não estão incluídas, por exemplo, nos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) da OECD (Organization for Genomic Co-operation and Development), reconhece-se que existe a necessidade de uma orientação sobre práticas de qualidade nessas áreas. Essa é a razão pela qual esse manual foi elaborado.

Assim, não causa surpresa o fato de que algumas controvérsias da literatura científica poderiam ter sido resolvidas mais cedo e mais facilmente se as condições práticas experimentais tivessem sido descritas detalhadamente, ou se os dados tivessem sido coletados de forma apropriada.

Deve-se enfatizar que as práticas de qualidade na pesquisa biomédica descritas nesse documento não abrangem o conteúdo científico de nenhum programa ou projeto de pesquisa, mas focaliza a maneira como o trabalho científico é organizado, planejado, executado, registrado, relatado, arquivado, monitorado e publicado. Os principais passos desse processo encontram-se esboçados na Figura 1.

Figura 1. Fluxo da atividades de pesquisa



Normalmente, a pesquisa biomédica é primeiro delineada no projeto de pesquisa e depois descrita detalhadamente em planos ou protocolos individuais, que explicam porquê e como o trabalho experimental será conduzido. É evidente que, se as condições básicas do experimento forem obscuras ou mal planejadas e se os dados brutos estiverem incompletos, surgirão dúvidas sobre a validade do conhecimento obtido e sua contribuição para a ciência. A aplicação de princípios científicos sólidos na condução de estudos exploratórios básicos e de descoberta, juntamente com a observância de boas práticas de qualidade, resultará em dados e relatórios mais claros e transparentes. A disponibilidade de evidências claras facilitará a escolha de novas estratégias para o combate e prevenção das doenças, incluindo a seleção de novas drogas candidatas ao subseqüente desenvolvimento. Se investimentos forem feitos na candidata errada não serão desperdiçados apenas recursos e tempo, mas também ficarão comprometidos os meios que poderiam ter sido usados para desenvolver uma droga mais promissora.

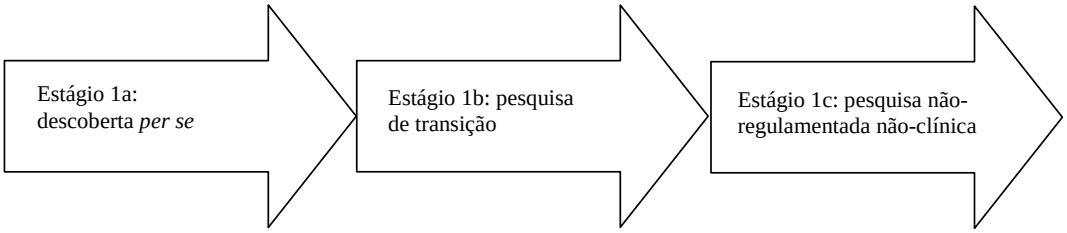
2. O QUE É PESQUISA BIOMÉDICA BÁSICA?

A pesquisa biomédica básica refere-se às atividades relacionadas com a busca de meios para detectar, prevenir ou tratar doenças humanas. Tal pesquisa abrange a descoberta e os estudos exploratórios que precedem as fases regulamentadas[1] do desenvolvimento de drogas ou programas de desenvolvimento de métodos alternativos de controle de doenças. Esses estágios posteriores da pesquisa biomédica são morosos e requerem vastos recursos financeiros, humanos e técnicos, seja para o estabelecimento de novos princípios básicos, seja para o desenvolvimento de novas drogas candidatas.

2.1. Pesquisa biomédica básica: modelo de desenvolvimento de drogas

As candidatas a posterior desenvolvimento originam-se do primeiro estágio da pesquisa biomédica básica ((Pesquisa e Desenvolvimento - P&D), freqüentemente chamada "descoberta". O estágio de descoberta pode ser subdividido em três outros: descoberta per se, pesquisa de transição e pesquisa não-regulamentada não-clínica (Figura 2). Na Tabela 1, cada estágio é ilustrado por três exemplos.

Figure 2. Os três estágios da pesquisa biomédica básica envolvidos na descoberta de drogas



[1] Os estágios regulamentados são:

• o estágio não-clínico, que estabelece a segurança da droga

• o estágio clínico, que estabelece a segurança e eficácia da droga em humanos

• o estágio pós-aprovação, em que a droga é monitorada com relação à segurança e sua produção é cuidadosamente controlada.

Para uma breve descrição da pesquisa biomédica básica no contexto do processo regulamentado de desenvolvimento de droga e as boas práticas apropriadas para os estágios regulamentados veja Apêndice 2.

2.1.1. Estágio 1a: Descoberta per se

Durante esse estágio, o pesquisador identifica uma possível nova candidata a droga. Inicialmente, o pesquisador percebe os sinais do potencial terapêutico de um composto e procura os meios de estabelecer se seria frutífero continuar nesse caminho. A idéia do composto pode surgir de observações diretas, da literatura científica, do conhecimento de práticas tradicionais ou da seleção sistemática. É pouco provável que a investigação progrida de forma simples e o pesquisador, possivelmente, encontrará muitos obstáculos e coletará muitos resultados inconclusivos. Talvez não seja possível para o pesquisador formular uma hipótese verificável ou elaborar um plano concreto (Tabela 1).

2.1.2. Estágio 1b: Pesquisa de transição

Durante esse estágio, o pesquisador tenta caracterizar o princípio farmacologicamente ativo (PFA) e começa a investigar como produzi-lo e analisá-lo, enquanto continua os testes biológicos para determinar a ação do PFA nas células, tecidos ou organismo inteiro (Tabela 1).

2.1.3. Estágio 1c: pesquisa não-regulamentada, não-clínica

Durante esse estágio, os testes biológicos com sistemas sub-celulares, tecidos e/ou animais proporcionam evidência para a eficácia do PFA, isto é, produz a "prova do princípio" (PDP). Esses testes são rigorosamente controlados através de modelos biológicos. Eles são necessários para indicar se o composto é biologicamente ativo e se é eficaz em seres humanos, antes de que tempo e recursos sejam investidos nos mais formais, onerosos e regulamentados estágios do desenvolvimento da droga. O provimento suficiente do composto bem caracterizado deve ser garantido (Tabela 1).

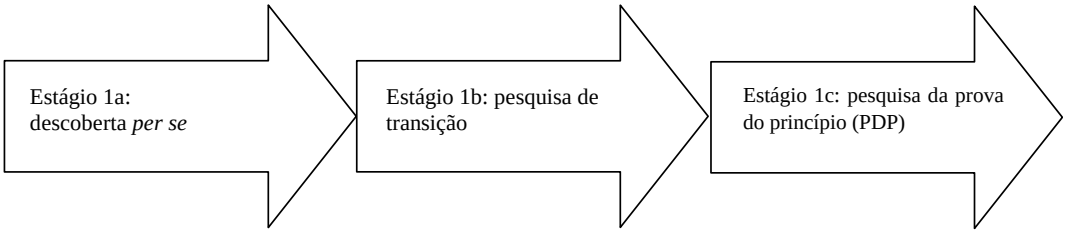
Assim, nesse estágio são produzidas as provas não-clínicas do princípio, as quais não devem ser confundidas com os estudos não-clínicos sobre a segurança ou os estudos clínicos (Apêndice 2).

2.2. Pesquisa biomédica básica diferente do desenvolvimento de drogas

Quando a pesquisa não envolve a descoberta e o desenvolvimento de drogas, os estágios são análogos aos descritos anteriormente, como ilustrado na Figura 3. No estágio de descoberta, as idéias são formuladas e testadas através da observação e experimentação.

Os estágios da pesquisa biomédica básica para outros produtos diferentes das drogas são ilustrados por três exemplos na Tabela 2.

Figure 3. Os três estágios da pesquisa biomédica básica para produtos que não sejam drogas



2.2.1. Estágio 1a: descoberta per se

Durante esse estágio, as observações verificam se vale a pena investigar o fenômeno.

2.2.2. Estágio 1b: pesquisa de transição

Depois de estudar a literatura disponível, o pesquisador tenta formular as relações causais dentro do seu modelo conceitual da situação, com o fim de preparar os experimentos relevantes para o estágio 1c.

2.2.3. Estágio 1c: prova do princípio (PDP)

Aqui, o pesquisador demonstra, através do modelo experimental, que as relações corretas foram de fato identificadas. O pesquisador pode também incluir os primeiros estudos que demonstram a potencial aplicabilidade dessas ideias como métodos práticos para o controle, prevenção ou cura de doenças. Entretanto, o estágio da prova do princípio NÃO inclui estudos de campo ou com animais para demonstrar a segurança e nem estudos clínicos que envolvam dosagem ou outras intervenções no homem – estes são realizados em outros estágios (Apêndice 2).

A Tabela 2 mostra exemplos dos estágios 1a, 1b e 1c.

Tabela 1. Exemplos ilustrativos dos três estágios da pesquisa biomédica básica para drogas candidatas

	Estágio 1a
Exemplo A	Um pesquisador suspeita que uma das macromoléculas produzidas pelo próprio corpo pode ser explorada para aliviar uma condição incapacitante progressiva, comum no mundo inteiro. No estágio de descoberta, o pesquisador esforça-se para estabelecer se essa é uma idéia razoável e como a molécula funciona. Ele/Ela procura obter um suprimento dessa molécula para uso nos próximos estágios da pesquisa
Exemplo B	Um pesquisador tem conhecimento sobre uma população que, tradicionalmente, usa uma erva local para abrandar desordens afetivas. Porém, tal erva contém dezenas de compostos interessantes, entre os quais vários poderiam ser princípios ativos. O pesquisador precisa estabelecer se apenas a erva é usada, ou se outros métodos ou drogas são usados simultaneamente. A erva é identificada e o seu habitat é mapeado. É muito difícil nesse estágio estabelecer se a erva é realmente eficaz ou se a população exibe um efeito placebo. Embora um estudo de observação possa ser relevante nesse estágio, é importante enfatizar que esse não é o momento adequado para um estudo clínico.
Exemplo C	Uma grande companhia especializada em desordens psiquiátricas seleciona rotineiramente milhares de potenciais compostos de um banco de drogas compartilhado com uma segunda companhia especializada em área diferente. O programa de seleção é planejado para detectar moléculas que se encaixem bem nos receptores alvo e dúzias delas são encontradas semanalmente. O banco de dados é usado para listar e caracterizar as candidatas promissoras e testes seletivos baratos são posteriormente usados para focalizar o campo ainda mais.

Estágio 1b	**Estágio 1c**
Um problema universal surge: a macromolécula é metabolisada rapidamente pelo corpo e não permanece em níveis terapêuticos por tempo suficientemente longo para ser eficaz. O pesquisador intui que se forem inseridas cadeias laterais, a velocidade de degradação ou eliminação da molécula de maior tamanho diminuirá, estendendo assim o período da atividade terapêutica. As atividades nesse estágio de transição incluem descobrir o número e tipo das cadeias laterais e otimizar métodos de produção e análise. O pesquisador realiza experimentos com possíveis formulações, alem de realizar testes biológicos para estabelecer as propriedades ligantes e outras características.	Estudos cinéticos em animais intactos proporcionam evidência que a molécula modificada permaneceu por mais tempo no corpo. Estudos sobre ligação com receptores mostram que os alvos da molécula são as células e tecidos apropriados. Um modelo animal pode ser usado para testar o potencial de eficácia.
Tendo isolado o composto farmacologicamente ativo mais promissor, o pesquisador explora a atividade biológica nas células, tecidos e/ou modelos animais. O pesquisador investiga se é melhor extrair os compostos, sintetizá-los quimicamente ou produzi-los através de métodos biotecnológicos. A pesquisa subsequente inclui a otimização dos métodos para produção e análise dos compostos, como no exemplo anterior.	Estudos sobre ligação com receptores e modelos de comportamento animal são usados para estabelecer o potencial de eficácia.
Tendo identificado o composto farmacologicamente ativo mais promissor, a partir da seleção extensiva, a companhia investiga a atividade biológica nas células, tecidos e/ou modelos animais. A companhia investiga como produzir o composto em quantidades suficientes para os testes posteriores. A pesquisa subseqüente inclui a otimização de métodos para analisar os compostos, como no exemplo anterior.	Estudos sobre ligação com receptores e modelos de comportamento animal são usados para estabelecer o potencial de eficácia.

Tabela 2. Exemplos ilustrativos dos três estágios da pesquisa biomédica básica para produtos diferentes das drogas

	Estágio 1a
Exemplo X	O pesquisador percebeu a relação entre a qualidade de vida de uma população e a a qualidade da água de consumo em comparação com uma população vizinha mais saudável. O pesquisador verifica, através de um estudo epidemiológico, que o estado de saúde da primeira população é diferente do da segunda.
Exemplo Y	Uma comunidade precisa descobrir a causa do padrão de uma doença neurológica.[2] O problema neurológico é mapeado e verifica-se que a prevalência é maior do que esperado.
Exemplo Z	Um pesquisador suspeita que o comportamento de um vetor invertebrado é geneticamente controlado e que é possível diminuir a capacidade reprodutiva do vetor através da alteração do genoma.[3] O pesquisador tenta mapear os genomas do vetor e de um invertebrado semelhante com comportamento diverso.

2 Sacks O. The island of the colour blind. Book II: Cycad island. New York/Toronto, Alfred A. Knopf, 1997.

3 Demir E, Dickson BJ. Fruitless splicing specifies male courtship behavior in Drosophila. Cell, 2005, 121(5):785-794.

Estágio 1b	**Estágio 1c**
O problema é realmente a água? O pesquisador decide sobre os parâmetros a serem medidos e como demonstrar a causalidade. O pesquisador considera as soluções práticas para o problema.	O pesquisador demonstra através do modelo experimental, que a relação de causalidade foi identificada e talvez inclua os primeiros estudos indicando a aplicabilidade dessa idéia como método prático para a prevenção da doença.
O pesquisador decide os fatores causais que devem ser examinados, como por exemplo dieta, hereditariedade e poluição. Como os ensaios serão estabelecidos e como a provável causa será testada?	O pesquisador demonstra, através de um modelo experimental, que o fator correto foi identificado e talvez inclua os estudos preliminares mostrando como evitar ou controlar o problema.
O pesquisador pondera sobre como identificar os genes relevantes e como associá-los com o comportamento reprodutivo.	O pesquisador demonstra, através de um modelo experimental, que os genes certos foram identificados e talvez inclua os primeiros estudos mostrando que o comportamento reprodutivo alterado pode ser usado como um método prático de controle da doença.

3. O QUE É QUALIDADE EM PESQUISA?

Existem dois aspectos da qualidade em pesquisa que devem ser considerados: o aspecto científico fundamental e o aspecto experimental prático. Se a ciência estiver errada ou a hipótese for mal concebida, os resultados obtidos não contribuirão para o avanço da ciência, mesmo quando os experimentos forem bem conduzidos. Por outro lado, a melhor ciência e a mais brilhante das hipóteses não proporcionarão bons resultados e respostas aceitáveis pela comunidade científica, se não estiverem apoiadas em experimentos perfeitamente conduzidos.

A matriz abaixo explica como a qualidade da pesquisa e a qualidade da ciência estão inter-relacionadas.

Tabela 3. Como princípios científicos sólidos e boas práticas de qualidade contribuem para a credibilidade dos resultados

	Princípios científicos sólidos	Práticas de qualidade	Credibilidade dos resultados
Estudo científico 1	Não	Não	Não
Estudo científico 2	Não	Sim	Não
Estudo científico 3	Sim	Não	Não
Estudo científico 4	Sim	Sim	Sim

Frequentemente, alega-se que a ciência é auto- moderadora, pois os projetos de pesquisa e os resultados são expostos ao escrutínio de revisores e são desafiados pelas tentativas de repetir e verificar os experimentos. Entretanto, a extensão com que esse processo garante a integridade da pesquisa e seus resultados tem sido questionada. Broad e Wade[1] descrevem muitos exemplos onde resultados falsos foram publicados e sobreviveram por algum tempo. Esses autores relacionaram as anomalias com as práticas organizacionais dentro do próprio empreendimento científico. Adicionalmente, manipulações fraudulentas de dados

1 Broad W, Wade N. Betrayers os the truth. Fraud and decit in science. Oxford University Press, 1982.

não podem ser desconsideradas, como experiências recentes foram extensivamente divulgadas pela imprensa. Um grupo de cientistas do American Institute of Medicine[2] advertiu que a vigilância rigorosa das atividades científicas é o melhor meio de assegurar a confiabilidade dos novos resultados. Essa recomendação foi apoiada por um grupo dinamarquês,[3] que chegou a conclusões semelhantes. Ambos os grupos recomendam a organização clara do trabalho, a definição e alocação clara das responsabilidades, a rigorosa supervisão do trabalho científico, o adequado registro dos dados, a boa organização dos dados armazenados (com possibilidade de recuperação) e o treinamento adequado dos cientistas e do pessoal em geral.

Esse manual visa orientar os cientistas sobre como organizar suas pesquisas e agregar valor as mesmas promovendo a credibilidade de seus dados. Deve ser viável aos revisores das revistas científicas, colaboradores ou autoridades auditar estudos para verificar a autenticidade e o relato confiável dos resultados, processo este que auxilia a validação dos dados e a aceitação dos resultados pela comunidade científica, além de aumentar as chances de retorno dos investimentos proporcionalmente. A comunidade científica também deve ser capaz de repetir os estudos com o fim de confirmar o conhecimento e construir pesquisas adicionais sobre os resultados prévios.

Normalmente, qualidade é definida como "a totalidade das características de uma entidade incluindo a habilidade de satisfazer necessidades expressas ou implícitas"[4]. Evidentemente, é necessário obter resultados de pesquisa suficientemente sólidos que permitam o desenvolvimento de produtos úteis e de princípios para combater doenças. A fim de alcançar essas metas a pesquisa científica deve produzir resultados que sejam:

- relevantes
- confiáveis e reprodutíveis
- éticos
- auditáveis
- para o domínio público

As presentes diretrizes objetivam estimular práticas que assegurem o alcance de resultados com essas características.

---

2 Institute of Medicine. Report of a study. The responsible conduct of reasearch in the health sciences. Washington DC, national Academy Press, 1989.

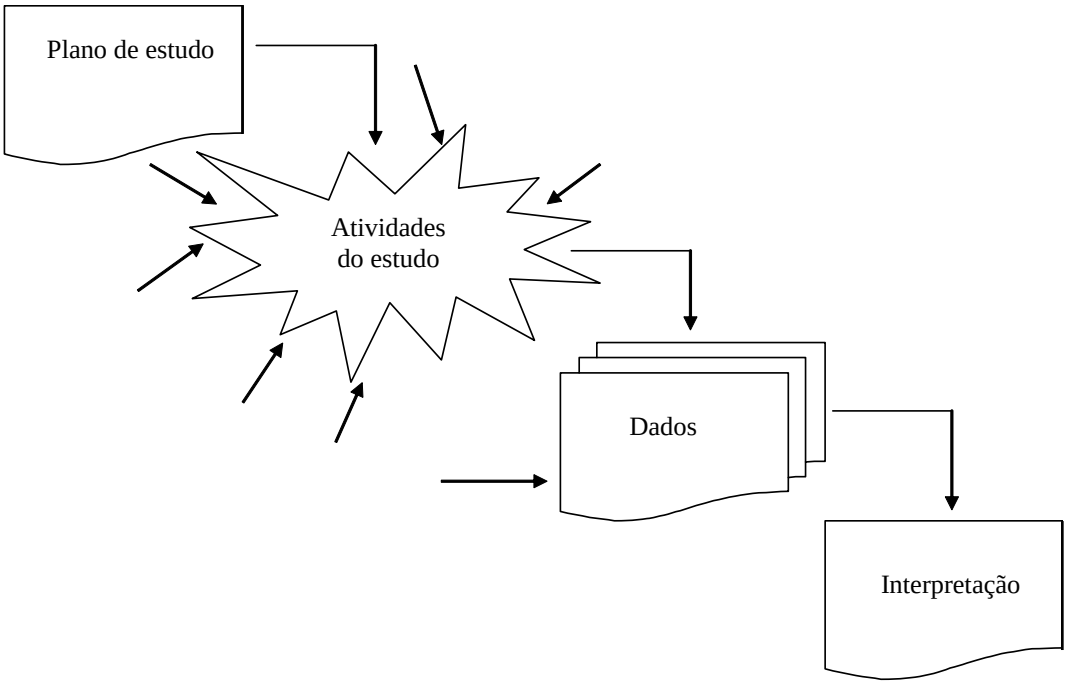
3 Andersen D et al. Scientific dishonesty and good scientific practice. Danish Medical Research Council, 1992.

4 ISO 8402:1994: Quality management and quality assurance – vocabulary. International Standard 2nd edition, 1994.

3.1 Relação entre estudos e dados

A atividade científica deve gerar dados confiáveis. A Figura 4 mostra a relação entre plano, experimento, dados e interpretação.

Figura 4. Plano de estudos, atividades do estudo, dados e interpretação (setas indicam as vaiáveis que podem influenciar a integridade dos dados)



A interpretação científica significativa dos resultados dos estudos é possível somente quando estiver fundamentada sobre dados confiáveis. Certamente, para obter dados confiáveis, as variáveis experimentais que normalmente afetam os estudos devem ser mantidas sob controle. As práticas de qualidade são indicadas para auxiliar os cientistas no controle das variáveis. Esta abordagem é a única maneira de se obter resultados confiáveis, alcançar uma interpretação científica concreta e evitar "falsos positivos" e "falsos negativos". Essa racionalização explica porquê práticas melhores acrescentam tanta importância ao planejamento preciso (através da elaboração do plano de estudo escrito ou protocolo) e ao uso de técnicas padronizadas (através da obediência aos procedimentos operacionais padrões previamente escritos).

Ao delinear um experimento, o cientista deve se esforçar em planejar e estabelecer os controles ou grupos de controles. Se o experimento envolver a exposição de animais ou

sistemas *in vitro* para demonstrar a atividade farmacológica, um controle no mínimo (representado pelo veículo, excipiente) deve ser incluído. A inclusão de um controle positivo é recomendada para provar que o protocolo funciona. Se o experimento envolver ensaios analíticos, deve-se incluir brancos e padrões de qualidade.

Todas as fontes de distorção do experimento ou ensaio devem ser exploradas e, se possível, controladas. Todos os fatores que contribuem para o estudo devem ser considerados antes das atividades começarem.

Se o estudo envolve pura e simplesmente a observação de eventos tal como eles acontecem, sem nenhuma intervenção, informações sobre o panorama físico ou social são vitais para a compreensão dos resultados. É importante planejar os parâmetros a serem estudados, a fim de assegurar um registro sistemático e contínuo. São necessários data, hora, local preciso, identidade de quem coleta os dados, identificação do estudo e condições que fazem cada observação relevante e válida. Por exemplo, se você deseja comparar o comportamento dos insetos em diferentes lugares, você precisa saber se a comparação será feita entre espécies semelhantes ou diferentes antes coletar os dados principais e necessita definir os aspectos que constituem diferenças interessantes no habitat. Ou ainda, se você deseja comparar um grupo de pessoas que se trata com um prático da medicina popular (curandeiro) com um grupo que se trata num hospital moderno, você tem de examinar detalhadamente as práticas terapêuticas de cada local antes de iniciar as observações.

Em todos os casos, é recomendável ter a assistência de um estatístico, a fim de que sejam coletados dados suficientes para permitir a comparação entre os grupos e o alcance das conclusões. O estatístico orientará antecipadamente sobre as escolha dos testes estatísticos mais adequados para a quantidade e tipo de dados.

3.2. Dados, registros e relatórios

A descrição do ambiente e das circunstâncias experimentais das preparações são tão vitais ao entendimento dos resultados quanto os próprios resultados. O plano de estudo deve incluir os métodos, a fim de limitar as distorções e fontes de erro. Os registros devem conter as descrições de todas as condições experimentais, ou as condições de coleta dos espécimes, ou as condições do estudo de observação. O estudo e a pessoa que realiza a coleta de dados devem ser perfeitamente identificados. Os dados também precisam ser identificados com relação ao tempo, lugar, devendo ser acompanhados e checados durante todo o processamento e apresentação. Finalmente, o relatório deve conter as descrições desses aspectos.

3.3. Reprodutibilidade

A reprodutibilidade é uma maneira de testar a confiabilidade dos dados. Isso significa que, se o próprio investigador ou terceiros tivessem de repetir o experimento sob condições semelhantes, os dados resultantes seriam equivalentes. Por exemplo, se espécimes fossem coletados no campo, uma segunda visita àquele habitat no mesmo horário/dia/ano produziria uma coleção parecida. Visto que as descobertas especialmente significantes, valiosas ou controversas frequentemente requerem confirmação através da repetição dos estudos, todos eles devem ser satisfatoriamente planejados, gerenciados, controlados, registrados e relatados para garantir a reprodutibilidade das descobertas.

3.4. O propósito das práticas de qualidade

As práticas apresentadas abaixo visam aumentar as probabilidades da pesquisa (com bases científicas e hipóteses testáveis), gerar dados confiáveis, que possam ser publicados e talvez gerar pesquisas subseqüentes objetivando a detecção, prevenção ou tratamento das doenças. O emprego das práticas de qualidade reduzirá o risco de obter resultados inconclusivos decorrentes de controles pouco satisfatórios ou de procedimentos ambíguos. O uso das práticas de qualidade contribuirá também para uma mudança de atitude com relação à gestão das pesquisas, as quais não são muito difundidas, como por exemplo a supervisão rotineira, a revisão e a auditoria, que servem para confirmar a autenticidade e veracidade dos resultados.

4. PRÁTICAS DE QUALIDADE NA PESQUISA BIOMÉDICA BÁSICA

4.1. Organização

4.1.1. Política da qualidade e responsabilidades do pessoal

É essencial que cada instituto de pesquisa tenha uma política declarada e descrevendo as práticas de qualidade a serem aplicadas por todo o pessoal envolvido na condução do trabalho experimental, independentemente da sua natureza. Essa declaração não precisa ser longa – ela pode, por exemplo, simplesmente referir-se ao presente documento. A declaração da política da instituição deve sustentar-se sobre diretrizes escritas que especifiquem as responsabilidades dentro dos diferentes níveis da organização. A administração superior (diretoria) da organização deve apoiar visivelmente e totalmente essas medidas e também implementar mecanismos para sua aplicação, exercitando sempre algum grau de controle sobre os mesmos.

As responsabilidades devem incluir pelo menos aquelas citadas na Tabela 4.

Tabela 4. Matriz de responsabilidades, funções e atividades na pesquisa médica básica

	Função organizacional[1]	**Responsabilidade**
Responsabilidade pelas atividades científicas	Diretor da organização	Política, providenciar todos os tipos de recursos, orçamento, supervisão das atividades.
	Chefe do departamento	Aplicação dos recursos, orientação, sugestões e apoio para o pessoal iniciante, obediência à política institucional e às práticas estabelecidas pela OMS.
	Cientista principal (algumas vezes denominado investigador principal – ver apêndice 1)	Condução do estudo, interpretação científica dos resultados do estudo, veracidade dos dados obtidos no estudo
	Técnico	Execução dos procedimentos da forma requerida pelo plano de estudo, POPs, ou outra instrução.
	Pessoal de apoio	Desempenhar as tarefas segundo as instruções.
	Revisor/Consultor	Análise crítico-científica.
Responsabilidade para revisar as atividades científicas	Pessoal da garantia da qualidade[2] (se relevante)	Auxiliar na implementação e manutenção das práticas de qualidade. Ajudar a garantir a autenticidade, rastreamento e consistência dos dados e obediência às práticas de qualidade recomendadas pela OMS/TDR.
	Administrador	Comitê de ética. Manual de ética para a instituição.
Ética	Todos os funcionários	Obediência ao manual de ética.

1 A intenção é apresentar o mínimo de funções necessárias para a implementação das práticas de qualidade TDR. Empregos e posições como estudantes, pesquisadores e professores são classificadas dentro dessas funções para fins de alocação de responsabilidades. Por exemplo, é possível que um professor, ou estudante de doutorado, tenha a função de cientista principal. Na realidade, o cientista principal pode ser também o chefe do departamento. Dentro de um grupo pequeno, uma pessoa pode acumular as funções de diretor do instituto, chefe do departamento, cientista principal e técnico. O cientista principal desempenha a função chave de garantir a qualidade do estudo, no sentido de que um estudo não pode ser executado sem um cientista principal.

2 Cada vez mais essa função está se disseminando dentro dos institutos de pesquisa, porém de nenhuma maneira ela é universal ou compulsória. Os responsáveis pela garantia da qualidade desempenham uma função ativa na implementação e manutenção das medidas qualitativas e, através das auditorias, mantém a administração superior informada sobre a obediência aos requisitos de qualidade.

Esse modelo pode ser ajustado às necessidades de um pequeno grupo de pesquisa ou a um pesquisador individual – veja Apêndice 10.

NOTA IMPORTANTE

Política da qualidade e responsabilidades do pessoal

• O instituto de pesquisa deve elaborar uma declaração da política descrevendo suas práticas de qualidade.

• As responsabilidades do pessoal nos diferentes níveis devem ser definidas e documentadas.

4.1.2 Pessoal e treinamento

A administração da organização deve certificar-se de que todas as responsabilidades do pessoal nos vários níveis estejam definidas e documentadas pelas descrições de função. Os aspectos a serem considerados são: campo científico de atividade, deveres práticos, deveres de orientar/delegar, responsabilidades administrativas e financeiras, comunicação, atualização do conhecimento e habilidades. Deve haver apoio financeiro suficiente para educação e treinamento.

Embora seja importante certificar-se de que todo o pessoal esteja bem informado sobre os aspectos qualitativos do trabalho experimental, incluindo planejamento, registro e relato, isso é especialmente relevante para orientadores, estudantes de doutorado e pós-doutorado dentro das universidades. Essas pessoas devem ser responsáveis pela implementação das práticas de qualidade requeridas pela instituição e não devem jamais se desviar desses objetivos. Esse pré-requisito é válido também para as instituições que contratam pessoal novo temporariamente, para projetos específicos.

A qualificação e treinamento de cada pessoa devem ser adequados aos tipos de atividades que desenvolverem. No momento do recrutamento, a administração deve verificar a autenticidade das qualificações mencionadas no curriculum vitae (CV), contatando as referências nomeadas ou checando as publicações. Enquanto permanecerem na instituição, o pessoal pode melhorar sua qualificação através de cursos formais e obter diploma ou certificado de uma instituição acadêmica reconhecida. Essas qualificações devem ser compatíveis com o tipo de pesquisa pretendida, devendo ser documentadas no CV da pessoa, serem verificáveis e serem mantidas atualizadas.

O treinamento do pessoal é necessário em todos os níveis, a fim de prepará-lo para usar técnicas novas ou especializadas. Tal treinamento deve ser oferecido rotineiramente, pois contribui para manter atualizado o nível geral de especialização dentro da instituição. Lem-

bre-se de que o treinamento deve ser inteiramente concluído antes das atividades práticas começarem. Esse treinamento deve ser registrado em documentos separados e arquivados pela instituição.

NOTA IMPORTANTE

Pessoal e treinamento

- Todo o pessoal deve possuir descrições de função escritas.
- Todo o pessoal deve manter seus CVs atualizados.
- Os registros de treinamento do pessoal devem ser mantidos atualizados.

4.2. Recursos físicos

A administração do instituto de pesquisa é responsável pelo provimento de espaço físico com tamanho, estrutura e localização satisfatórios e pelo equipamento adequado às necessidades do programa de pesquisa e seus estudos individuais. Atender as necessidades do estudo não significa necessariamente que as construções e equipamentos devem ser de última geração (estado da arte). Ao contrário, a administração da instituição, juntamente com o líder do grupo de pesquisa ou o cientista principal, deve considerar cuidadosamente os objetivos do programa de pesquisa, incluindo os componentes dos estudos individuais e resolver sobre como atingir esses objetivos com as condições e equipamentos disponíveis no local. Atenção especial deve ser dispensada aos riscos à integridade do estudo, que podem ocorrer pela proximidade das diferentes atividades e estudos; cuidados devem ser tomados para minimizar qualquer potencial interferência, que possa comprometer a validade do estudo, principalmente aquelas relacionadas com o risco de confusão ou mistura (entre estudos, sistemas teste, substâncias teste, dados, etc), ou contaminação cruzada (por exemplo, entre compostos químicos, ou entre cepas de microrganismos). Tais requisitos são necessários para assegurar que o estudo não fique comprometido por instalações ou equipamento inadequados.

Todos os equipamentos devem ser adequados ao propósito a que se destinam, tanto aqueles utilizados no laboratório como aqueles usados no campo. A escolha do equipamento deve ser baseada nos requisitos científicos de exatidão, precisão, robustez e intervalo de medição. Tal escolha é uma incumbência científica e deve ser desempenhada pela direção científica da instituição. É uma boa prática obter documentos ou especificações para os equipamentos junto aos usuários, antes da compra. Uma vez adquirido, o equipamento deve ser apropriadamente calibrado e mantido, se necessário por um técnico qualificado e

certificado, a fim de garantir a performance acurada e consistente e também para que as medidas sejam comparáveis a de outros laboratórios. Calibrar balanças é um bom começo, porque a balança calibrada permite a calibração de equipamentos volumétricos. Normalmente, a instituição possui um conjunto de pesos padrão para calibrar as balanças pelo menos uma vez por ano (calibração secundária). Se no país existir um órgão responsável pela padronização de pesos e medidas[3], seus representantes precisam checar os pesos padrões a cada três anos (calibração primária). Além disso, a verificação diária com um peso padrão garantirá a validade da pesagem. Outros equipamentos devem ser calibrados da mesma maneira. É importante enfatizar que um equipamento adequadamente calibrado para as condições de laboratório, pode ficar descalibrado quando transportado para as condições de campo, precisando ser recalibrado rotineiramente antes do uso.

Os registros sobre reparos e manutenção corretiva e preventiva devem ser guardados. Isso serve para assegurar a confiabilidade dos dados e para prevenir a perda ou corrupção dos dados gerados por equipamento imperfeito, inadequado ou defeituoso.

NOTA IMPORTANTE

Recursos físicos

• As instalações devem proporcionar proteção adequada a fim de evitar que os estudos possam ser misturados ou que ocorra contaminação cruzada.

• O equipamento deve ser adequado para uso no estudo; a adequação deve ser comprovada através de documentação

• Um programa de calibração e manutenção dos equipamento deve ser estabelecido, documentado e mantido.

4.3. Documentação

O registro completo de todas as informações é essencial não apenas para a interpretação científica correta, mas também para possibilitar a reconstrução do estudo, caso isso seja necessário. A documentação é a única maneira de demonstrar os eventos ocorridos durante a execução do experimento. Sem documentação o processo não tem sentido; essencialmente não houve nenhum estudo.

[3]Nota do tradutor: No Brasil, o órgão responsável é o Instituto Nacional de Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO).

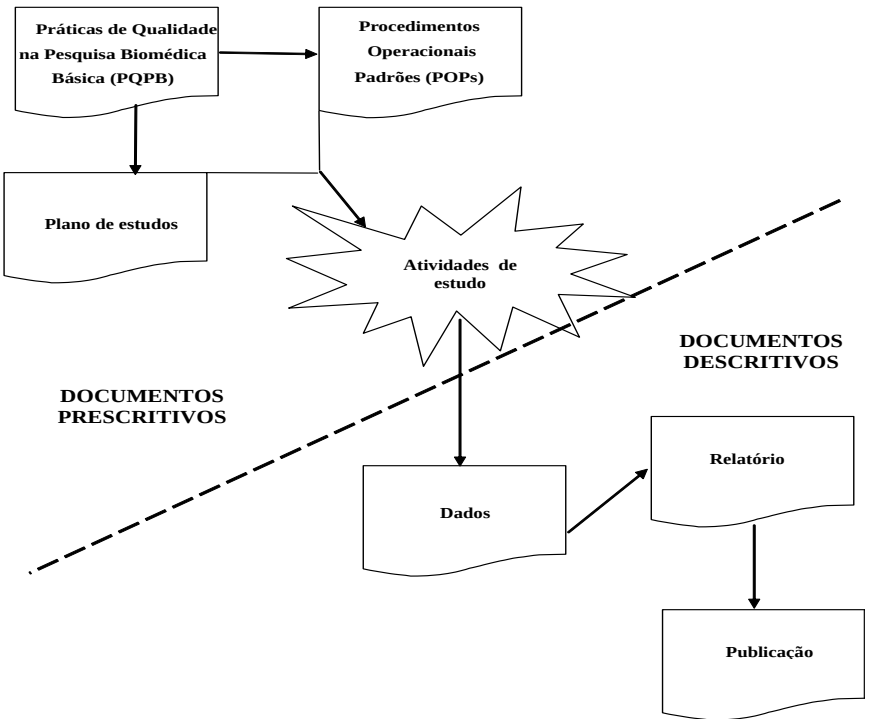
Além dos dados gerados, as anotações devem demonstrar que todos os procedimentos foram executados corretamente no tempo estipulado. Se o registro completo não for realizado, a validade do estudo fica comprometida. A ausência de dados sugere que o procedimento em questão nunca foi realizado ou que os dados foram perdidos. De qualquer maneira, o estudo fica seriamente comprometido e terá de ser repetido desde o começo, a partir do nada. A documentação pode ser dividida em duas grandes classes:

• Documentos prescritivos: fornece instruções sobre o que acontecerá durante o curso do estudo.

• Registros descritivos: narra o que aconteceu durante o curso do estudo.

A Figura 5 ilustra as relações entre os documentos prescritivos e descritivos entre si e com as atividades de estudo.

Figura 5. Documentos prescritivos, atividades de estudo e documentos descritivos



Os documentos prescritivos, que incluem projetos de pesquisa, planos de estudo e procedimentos operacionais padrão, constituem uma preparação para as atividades práticas. Os documentos descritivos incluem os dados primários, os dados derivados, relatórios de estudo e publicações. Por exemplo, as instruções para dosagem num plano de estudo são prescritivas - elas não constituem prova de que os animais receberam a referida dosagem. O pesquisador deve fazer registros específicos para mostrar que uma determinada dose foi

administrada – esses registros são descritivos.

O Apêndice 9 apresenta a hierarquia dos documentos prescritivos e descritivos, colocando-os dentro do contexto do treinamento, como uma maneira de traduzir instruções escritas para atividades executadas.

NOTA IMPORTANTE

Documentação geral

• Os institutos de pesquisa devem manter documentos 'prescritivos' e 'descritivos'.

• Os institutos de pesquisa devem exigir o registro de todas as atividades de estudo, a fim de possibilitar a reconstrução completa do estudo.

4.3.1 Documentos prescritivos: projetos de pesquisa e planos de estudos

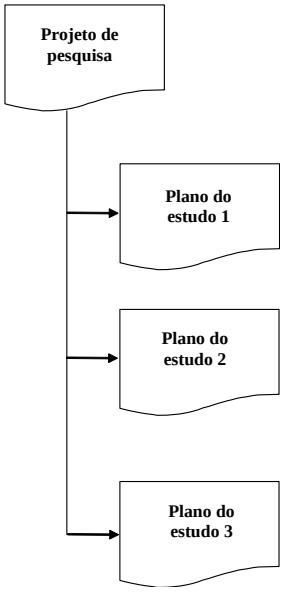
Em pesquisa básica, um projeto de pesquisa consiste de um estudo ou conjunto de estudos. O projeto de pesquisa é um documento onde são esboçados: 1) o contexto científico; 2) os objetivos gerais; 3) a finalidade do programa de pesquisa. Embora o proponente, normalmente o (s) pesquisador (es), seja responsável pelo conteúdo científico, todos os cientistas responsáveis pela execução do programa devem ser nomeados no projeto. O projeto deve delinear as fases principais da pesquisa, ou no caso de um programa grande, descrever os estudos individuais que compõem todo o projeto e indicar o cronograma de cada estudo dentro da previsão global do programa. Normalmente, uma banca de examinadores ou a direção do instituto aprova o documento, uma vez que os recursos humanos e financeiros tem de ser encontrados para apoiar o trabalho. É essencial que o instituto de pesquisa tenha uma política ou diretriz própria sobre a elaboração, revisão e aprovação dos projetos de pesquisa. A maioria das agências de fomento à pesquisa possuem um formulário próprio especificando a natureza e distribuição do conteúdo do projeto.

O plano de estudo (ou protocolo) é um documento que descreve em detalhe a conduta proposta para um estudo individual. Visto que o plano de estudo é um documento chave para comunicar as intenções aos colaboradores e patrocinadores, seu conteúdo e formato deve ser claro. Assim, cada estudo deve ser planejado em consonância com os objetivos gerais do projeto de pesquisa.

Por questões de clareza, o instituto de pesquisa deve definir por escrito, a relação entre o projeto de pesquisa e o(s) plano(s) de estudo, juntamente com as respectivas responsabili-

dades (Figura 6).

Figura 6. Relação entre o projeto de pesquisa e o(s) plano(s) de estudo



O plano de estudo deve descrever detalhadamente o desenho do estudo, incluindo o propósito, a metodologia e o nome das pessoas que vão executar o estudo e interpretar os dados experimentais. As datas de ocorrência dos eventos significativos também devem ser previstas e constar no plano de estudo.

As informações contidas no plano de estudo devem ser suficientemente detalhadas para possibilitar a repetição exata do estudo, se necessário. Assim, o plano de estudo deve conter detalhes sobre:

- as amostras a serem testadas e as condições para seu manuseio e armazenamento
- os tipos e qualidade dos reagentes e equipamentos
- os tipos de ensaios e como os mesmos deve ser manuseado
- as observações a serem feitas
- os métodos de coleta de dados, avaliação, verificação e (se apropriado) a análise estatística
- os métodos de relato e arquivamento dos resultados
- as implicações éticas do experimento, se apropriado (por exemplo, pesquisa envolvendo

animais) e discussão sobre o tópico.

Como mencionado previamente, os procedimentos considerados rotineiros no laboratório devem estar descritos em documentos padronizados pela instituição, como procedimentos operacionais padrão (POPs). No entanto, o plano de estudo não precisa explicar tais procedimentos com detalhes, mas apenas fazer referência aos POPs relevantes. É uma boa prática para a Instituição de pesquisa padronizar as seções necessárias em todos os planos de estudo.

Se um experimento for baseado num trabalho prévio, esse trabalho deve ser citado no plano para que os dados anteriores possam ser rastreados e os parâmetros investigados no experimento possam ser justificados. As referências citadas no plano de estudo devem ser publicações indexadas (revistas científicas) ou relatórios de pesquisa internos, nos quais os dados ou documentos estejam disponíveis. Tanto as publicações quanto os relatórios devem ser verificáveis. A ligação entre as atividades propostas e o material publicado deve ser explícita.

O cientista principal tem a autoridade sobre a aprovação final do plano de estudo e assina para mostrar que aceita a responsabilidade completa pela execução do trabalho de acordo com o plano e em conformidade com as práticas de qualidade na pesquisa biomédica (PQPB). O cientista principal deve certificar-se de que os técnicos responsáveis pelos procedimentos diários nos vários estágios experimentais estejam familiarizados com o plano de estudo e os procedimentos associados. Tais instruções devem estar documentadas nas anotações sobre o estudo.

Quando mudanças grandes forem requeridas no plano de estudo, é necessária a autorização do cientista principal através de um documento conhecido como “emendas ao plano de estudo”, visto que qualquer alteração pode resultar em mudanças significativas nas metas científicas. Entretanto, pequenas modificações no plano podem ser registradas no caderno de anotações do laboratório ou escritas em formulários especificamente projetados, que devem ser preenchidos com os dados adequados.

NOTA IMPORTANTE

Projeto de pesquisa e plano de estudo

• O instituto de pesquisa deve definir a diferença entre o projeto de pesquisa e o plano de estudo.

• O instituto de pesquisa deve ter diretrizes para a elaboração, análise e aprovação dos projetos de pesquisa.

• O instituto de pesquisa deve ter diretrizes para a elaboração, revisão e aprovação dos planos de estudos.

• Cada estudo individual deve conter um único plano de estudo detalhado (um estudo = um plano de estudo)

• O instituto de pesquisa deve estabelecer o formato e a lista do conteúdo mínimo para um plano de estudo que siga as PQPB.

• O instituto de pesquisa deve deixar claro que a assinatura do cientista principal num plano de estudo indica que ele/ela assume a responsabilidade completa pela condução do estudo de acordo com o plano e com as PQPB.

4.3.2 Procedimentos operacionais padrão (POPs)

Procedimentos operacionais padrão (POPs) são documentos que contém instruções detalhadas sobre as atividades de natureza rotineira e repetitiva. Tais procedimentos padrão, escritos, aprovados, são requeridos pelas técnicas clássicas de garantia da qualidade.

Lembre-se da citação atribuída a Dr. Joseph M. Juran:

"Utilize as instruções (isto é POPs) como o libertador que relega os problemas resolvidos ao campo da rotina, deixando as faculdades criativas livres para os problemas que ainda estão por resolver". ("Use standards [i.e. SOPs] as the liberator that relegates the solved problems to the field of routine, leaving the creative faculties free for the problems that are still unsolved")[4].

Os POPs tem um ciclo de vida definido que consiste de elaboração, aprovação, distribuição, atualização e remoção.

4 http://specializedqualitypublications.com/B.htm

Certamente, todo instituto, laboratório ou instalação dentro de um instituto, possui uma coleção de procedimentos padronizados, com vários cabeçalhos e em diferentes formatos, como por exemplo, receitas para a preparação de soluções tampão ou meios de cultura, instruções para a operação e manutenção de equipamentos e instrumentos e instruções passo a passo para a realização de atividades comuns (os apêndices 4 – 6 mostram exemplos). Esses procedimentos devem ser unificados dentro de um sistema coerente com um layout padronizado, que deve ser predefinido pela administração. Esse sistema permite a organização centralizada da formatação, numeração, emissão, modificação, remoção e arquivamento dos POPs e evita a duplicação de esforços, incoerências, atrasos, falta de rastreabilidade e distribuição irregular dos POPs. Assim, o sistema deve compreender todas as atividades padrões, não devendo haver outros sistemas paralelos e conflitantes para comunicar resoluções ao pessoal, tais como circulares e memorandos.

Os benefícios de um sistema de procedimentos padronizados são maiores quando abrangem:

• técnicas científicas padronizadas

• equipamentos, consumíveis e reagentes

• todas as fases críticas do estudo incluindo o delineamento, a gestão, a conduta e o relatório

• a política administrativa e os procedimentos científicos com relação a segurança e higiene, riscos, gestão de pessoal).

O ideal é que os indivíduos mais familiarizados com a atividade a ser descrita no POP sejam encarregados de escrever o documento. Adicionalmente, deve haver alguém responsável por cada POP (autor ou outra pessoa responsável) a fim de esclarecer as dúvidas e manter cada procedimento atualizado. É recomendável delimitar um intervalo mínimo de tempo para revisão periódica dos POPs.

Quando apropriado, é perfeitamente aceitável utilizar um manual em vez de um POP elaborado especificamente. Nesse caso, o POP deve fazer referência ao manual (nome, editora e localidade) e ser revisado da mesma forma que qualquer outro POP, sempre cuidando para que o manual continue sendo relevante para o uso do equipamento em operação. Quando o equipamento for substituído por outro, o POP e o manual devem ser removidos e arquivados.

Os POPs devem estar sempre disponíveis às pessoas durante a execução das tarefas. Todo o pessoal deve entender os POPs e segui-los rigorosamente. Os desvios na maneira habitual de executar as atividades devem ser tratados como os desvios no plano de estudo, isto é, devem ser descritos, justificados, assinados e datados a fim de preservar a credibilidade do sistema.

O sistema de POPs em dois níveis é o método preferido, pois facilita a rastreabilidade e o manuseio. Em tal abordagem, o primeiro nível compreende as orientações e procedimentos gerais (Ex: protocolos escritos, revisões, aprovações, distribuição e modificações, POPs, regras gerais para uso e manutenção dos equipamentos e arquivos). O segundo nível representa os métodos e técnicas (Ex: métodos de coloração histológica, métodos analíticos, procedimentos específicos para uso e manutenção dos equipamentos). É aconselhável apresentar os POPs (manual de POPs) na forma encadernada com uma lista do conteúdo (sumário) atualizada e uma divisão e distribuição lógica dos capítulos, para evitar que a papelada fique apenas acumulando poeira e que seus elementos sejam perdidos. Todas as alterações nos POPs devem ser feitas através de revisão formal; anotações e mudanças na forma de mensagens escritas a mão nas margens dos documentos são inaceitáveis.

Todos os POPs que não estiverem sendo usados ou que foram substituídos por uma versão revisada devem ser arquivados cuidadosamente a fim de proporcionar um registro histórico completo dos procedimentos empregados pelos laboratórios.

Os POPs adequadamente planejados conferem ao laboratório inúmeros benefícios:

• procedimentos padronizados e consistentes (a variabilidade de pessoa para pessoa e de teste para teste é minimizada)

• oportunidade de otimizar processos

• incorporação dos melhoramentos técnicos e administrativos

• demonstração do compromisso da direção com a qualidade através do processo de aprovação do POP

• facilidade em mencionar técnicas complicadas em protocolos de estudo e relatórios (a simples referência ao procedimento é frequentemente suficiente)

• continuidade das atividades, no caso de rotatividade de pessoal

• disponibilidade de um manual de treinamento

• possibilidade de reconstrução do estudo após o evento, mesmo após um lapso de muitos anos

• modo de comunicação no caso de auditoria, visitas, transferência de tecnologia

A implementação bem sucedida dos POPs requer:

• apoio contínuo da administração, em todos os níveis, a fim de reafirmar seu compromisso de integrar os POPs como elementos essenciais da organização e cultura do laboratórios.

• educação e treinamento do pessoal no que diz respeito aos POPs, para que todos possam executar os procedimentos da mesma maneira.

• perfeita e efetiva gestão dos POPs, para garantir que os mesmos sejam atualizados e fiquem disponíveis nos lugares certos.

NOTA IMPORTANTE

Procedimentos operacionais padrão (POPs)

• Cada instituição de pesquisa deve estabelecer POPs apropriados para as atividades e os estudos desenvolvidos dentro da instituição.

• O conteúdo dos POPs deve seguir um modelo padronizado definido pela instituição de pesquisa.

• A instituição de pesquisa deve implementar um sistema de gestão de POPs, que compreenda a elaboração, aprovação,emissão, modificação, remoção e arquivamento dos POPs.

• A instituição deve oferecer e registrar os treinamentos sobre os POPs.

4.3.3 Documentos descritivos: registros adequados

Os dados devem ser coletados obedecendo estritamente as normas da instituição. É importante identificar quem coletou os dados em um experimento específico e quando esses foram coletados. Por essa razão, no momento da coleta é necessário assinar e datar todos os dados registrados.

Dados primários (brutos) são definidos como sendo todos os registros originais feitos durante o curso de um estudo. Os dados devem indicar:

• O que foi feito – para demonstrar conformidade com o plano de estudo

• Como foi feito – para demonstrar conformidade com as instruções experimentais práticas (contidas no plano de estudo e POPs relevantes)

• Quando o trabalho foi realizado – para demonstrar a ocorrência dos eventos e sua sequência

• Quem fez o trabalho – para demonstrar conformidade com as responsabilidades delegadas pela direção ao pessoal adequadamente qualificado

As características da boa coleta de dados primários são:

• Rastreabilidade: a origem dos dados pode ser determinada, como por exemplo, número do estudo, número de amostras e parâmetros. A identificação única dos dados pertencentes a um estudo individual ajuda a impedir a mistura de dados.

• Originalidade: os dados primários constituem o primeiro registro das observações. Os dados não devem ser anotados em pedaços de papel e depois transcritos para um documento final. Se você utiliza computador para registrar ou capturar os dados, então é preciso definir o que representa os dados primários (se os papéis impressos assinados ou os registros eletrônicos). Se você decidir pela segunda forma, é preciso proteger o computador com senha e fazer cópias de segurança freqüentemente.

Para que essas características sejam garantidas, os dados devem ser registrados:

• Imediatamente: os dados devem ser registrados assim que a operação for concluída. É inaceitável fazer o registro algum tempo depois do trabalho finalizado, uma vez que a memória pode falhar ou tornar-se pouco acurada, levando a perda de dados ou a registros falhos.

• Precisamente: os dados primários devem representar genuinamente a observação; precisão é absolutamente essencial para a integridade do estudo.

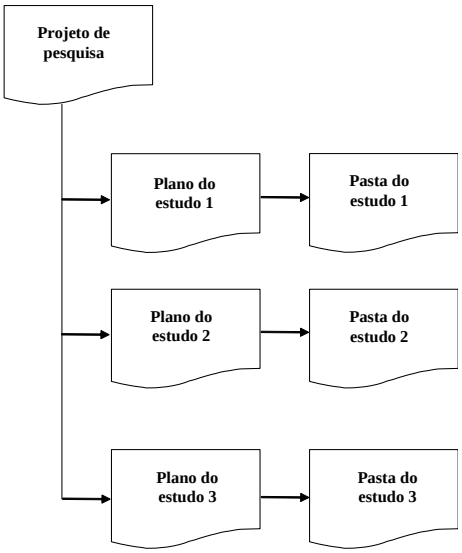
• Legivelmente: dados que não podem ser lidos são inúteis; registros difíceis de serem decifrados induzem dúvidas na mente do leitor e comprometem a credibilidade das informações. Assim, deve-se escrever legivelmente.

• Indelevelmente: Um dos problemas mais comuns em pesquisa é a anotação dos dados com lápis, os quais ficam sujeitos a mudanças posteriores, sem que as mesmas sejam evidentes. Essa situação pode levantar suspeitas de falsificação deliberada. O uso de tinta permanente e a prova de água elimina esse problema . As mudanças nos dados primários não devem obscurecer as anotações anteriores. A pessoa responsável pela mudança (ou a pessoa que aprovou a mudança) deve então assinar e datar a alteração feita e, se necessário, justificar a razão pela qual a mudança foi realizada. Além disso, é necessário checar o grau de estabilidade da impressão produzida por certos equipamentos, pois algumas desaparecem rapidamente quando armazenados à temperatura ambiente ou em arquivos plásticos. Nesses casos, um fotocópia autorizada (assinada e datada) deve ser armazenada.

Os dados devem ser registrados e organizados de modo a facilitar os processos subseqüentes, como a adição de dados, relatórios, auditorias e arquivamento. A coleção completa dos registros, composta pelos dados primários, análises, impressos e qualquer outro documento relevante ao estudo constitui a pasta do estudo. Tal pasta deve conter também o plano de estudo e suas emendas e o relatório de estudo. A pasta do estudo, contendo todos

os documentos relevantes, deve ser arquivada (veja secção 4.3.6). A Figura 7 mostra como a pasta do estudo está associada ao projeto de pesquisa e aos planos dos estudos.

Figura 7. Relação entre projeto de pesquisa, planos de estudo e pastas do estudo



NOTA IMPORTANTE

Registros adequados

• Cada instituição de pesquisa deve implementar regras para o registro dos dados primários.

• Os dados primários e outros documentos devem ser suficientemente detalhados e completos para garantir o rastreamento e a reconstrução do estudo.

• Se computadores são usados para registrar, modificar, manipular ou arquivar dados, os dados primários devem ser claramente identificados.

4.3.4 Uso de cadernos de anotações

Durante os estágios iniciais de descoberta, algumas organizações exigem que os pesquisadores usem cadernos para registrar todas as atividades realizadas no laboratório ou no campo. Normalmente, esses cadernos são numerados consecutivamente, algumas vezes pela administração do laboratório, outras vezes pelo cientista. Se a pesquisa for um processo contínuo, em que são necessárias pequenas modificações do plano diariamente e os experimentos buscando um princípio ou método são rotineiros (por exemplo, quando manipula-se as propriedades físicas de uma molécula visando otimizar sua meia-vida biológica), o caderno é o instrumento mais adequado para registrar o progresso das descober-

tas. Existem vantagens em se usar esse instrumento:

- Tudo está anotado no caderno, nada é perdido.
- O caderno está sempre a mão, é prático de carregar dentro do laboratório e no campo.
- Cada pessoa é responsável pelo seu próprio caderno.
- É fácil arquivar cadernos numerados consecutivamente.
- Em alguns paises, as leis sobre patentes requerem o uso de cadernos.

Entretanto, existem desvantagens também:

- O Planejamento e os registros são misturados na mesma página, ficando difícil distinguir as correções feitas num determinado plano, ou determinar se os dados concordam com o plano, ou se os desvios foram propositais ou não. Além disso, fica difícil decidir quais os dados válidos que devem ser incluídos no relatório. Adicionalmente, a auditoria do relatório torna-se dificultada ou até mesmo inviabilizada.

- Alguns laboratórios permitem que o pessoal registre os dados sobre diferentes estudos no mesmo caderno, ficando complicado acompanhar a continuidade de um estudo específico. Inversamente, alguns laboratórios permitem que o pessoal use dois ou mais cadernos (um para cada técnico) para registrar dados sobre um mesmo estudo, o que dificulta determinar se um relatório inclui todos os dados.

- Os cadernos não contêm todas as informações. Freqüentemente, os dados estão localizados em outros papéis impressos, ensaios de outros laboratórios, géis, espécimes histológicos, que podem ser perdidos.

- Se cadernos diferentes são usados para registrar as condições dos equipamentos de laboratório, não é possível acompanhar o ciclo de vida de um equipamento em particular.

Portanto, use cadernos com precaução. Se você escolher usá-los, pelo menos observe as seguintes normas:

- Preferivelmente, use um caderno separado para cada estudo. Evite misturar muitos estudos num mesmo caderno.
- Numere consecutivamente todos os cadernos e todas as páginas antes de usá-los.
- Conserve as primeiras páginas em branco. Quando você terminar um caderno, faça um sumário nas páginas frontais, para exibir o conteúdo do restante do caderno.
- Empenhe-se para que os planos sejam facilmente distinguidos dos registros. Certifique-

se de que as correções feitas nos planos façam referência ao plano original (pela página e data) e numere as correções consecutivamente.

• Deixe claro quando os objetivos forem atingidos e você estiver na eminência de fazer o relatório.

• Mencione todas as atividades relacionadas ao estudo e seus respectivos dados, como por exemplo as amostras usadas no ensaio e os resultados do mesmo. Faça referência a todos os dados ou espécimes localizados em outro lugar, como por exemplo uma pasta separada ou dados de outro laboratório. Mencione os arquivos armazenados no computador.

• Em cada dia de trabalho assine e coloque a data. Faça as devidas correções tão logo os erros forem detectados, corrigindo de forma que o apontamento original fique visível e os novos dados sejam legíveis. Escreva a justificativa da correção, assine e coloque a data. Nunca rasgue nenhuma página.

• O cientista principal deve revisar imediatamente o trabalho e avalizar (através de assinatura) o trabalho dos técnicos, prestando atenção a todas as correções.

• Guarde os cadernos de anotação em segurança, quando os mesmos não estiverem sendo usados e arquive-os adequadamente quando estiverem preenchidos.

• Nos relatórios, faça referência aos cadernos e às páginas de onde a informação foi obtida.

NOTA IMPORTANTE

Cadernos de anotações

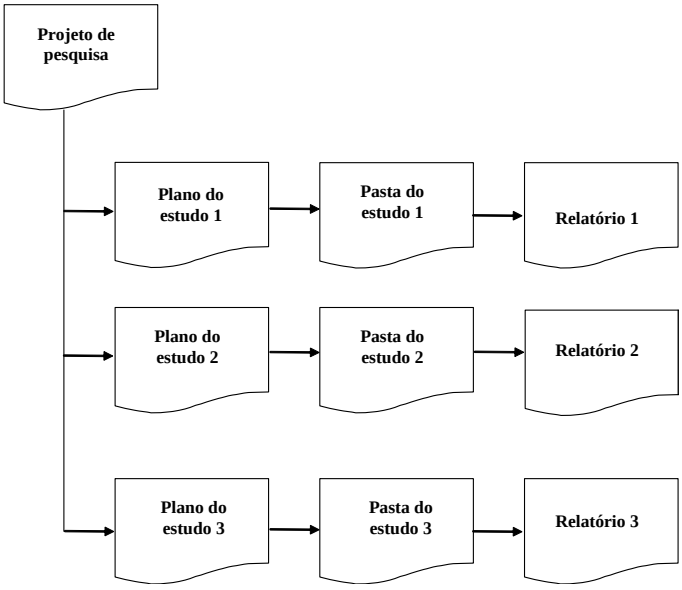
• A instituição de pesquisa deve definir quando uso de cadernos é compulsório e quando o uso de páginas soltas é preferível para o registro dos dados brutos.

• A instituição de pesquisa deve definir diretrizes para o preenchimento dos cadernos e páginas soltas usados para a coleta de dados e para o manuseio dos diferentes tipos de dados primários, amostras e espécimes.

4.3.5 Apresentação dos resultados

Cada estudo (definido pelo seu plano de estudo) requer um relatório. O relatório contém uma descrição sobre a conduta prática do estudo, todas as anormalidade no curso de ação pretendido, resultados tabulados, a apresentação do significado dos resultados, uma discussão crítica e uma conclusão. Deve conter uma lista de referências, incluindo aquelas da literatura e dos livros do laboratório. Se algum colega contribui com alguma seção do relatório, ele deve ter a responsabilidade pela veracidade científica e qualidade da sua contribuição. No entanto, o cientista principal continua sendo o maior responsável pelo conteúdo científico do relatório e pela interpretação científica dos resultados. A Figura 8 mostra as relações entre os relatórios de estudo e os documentos prévios.

Figura 8. Relação entre o projeto de pesquisa, os planos de estudos, as pastas dos estudos e os relatórios dos estudos



A elaboração do relatório deve ser feita imediatamente após a finalização do trabalho prático e da coleta de dados, enquanto o estudo está ainda fresco na memória. Se houver necessidade de obter informações com o técnico, possivelmente essa pessoa ainda estará trabalhando na instituição e se encontrará disponível para esclarecer os elementos obscuros dos registros. É essencial considerar, descrever, avaliar e relatar todos os resultados do estudo, dentro do contexto do plano de estudo original. Deixar para trás resultados que não se encaixam é fazer um relatório seletivo e essa não é uma prática aceitável. Os resultados que não se encaixam podem ser exatamente aqueles que levarão a uma hipótese mais evoluída, a qual poderá ser testada posteriormente.

NOTA IMPORTANTE

Relatório sobre os resultados

• Cada estudo deve ser o tema de um relatório (um estudo = um relatório).

• O relatório deve representar verdadeira e acuradamente os dados brutos.

• O relatório deve conter uma discussão científica dos resultados e uma conclusão

• Quaisquer desvios no plano de estudo devem ser explicados no relatório.

• Embora outros cientistas possam contribuir com seções para o relatório e assinar a interpretação de seus resultados, o cientista principal tem a total responsabilidade pelo conteúdo do relatório e suas interpretações científicas.

4.3.6 Armazenamento e arquivamento dos registros

Durante o estudo, o cientista principal deve assegurar-se de que os dados e outros documentos relacionados com o estudo sob sua responsabilidade estejam bem preservados. Isso significa que uma prateleira ou armário dentro do laboratório deve ser reservada para guardar todos as pastas até que os relatórios sejam concluídos. No final de cada estudo, todos os dados brutos, o plano de estudo e o relatório final ou sumário dos resultados devem ser reunidos num único pacote de informações – a pasta do estudo. Essa pasta deve conter também todo material relevante, como a correspondência entre o cientista principal e outros especialistas com quem ele possa ter trocado idéias, a aprovação do comitê de ética da instituição, os formulários de aquisição de animais, os detalhes sobre o estado de saúde dos animais e a análise da água. A idéia é reunir material suficiente para a reconstrução do experimento, para comparação e para verificação.

A pasta do estudo deve ser formalmente arquivada a fim de garantir a integridade dos dados e do próprio estudo. Quando um conjunto de dados de um estudo concluído forem necessários em outro estudo, a recuperação do estudo ou partes do estudo do arquivo deve estar sujeita a procedimentos formais.

Os registros guardados representam muito mais do que uma compilação de papéis ou conjunto de números. Os dados coletados conferem valor (em termos de tempo, recursos e potencial econômico) ao projeto executado. Então, o gerenciamento e a localização física dos arquivos devem ser de qualidade compatível com a importância atribuída aos dados.

O arquivo deve possuir instalações adequadas que protejam os registros contra danos físicos, interferências e perda e o acesso a essas instalações deve ser limitada a funcionários autorizados. O material armazenado deve ser arranjado de forma lógica e prática para facilitar a recuperação rápida das informações. Portanto, é aconselhável designar uma pessoa responsável pelo arquivo.

A instituição deve reter todos os registros pelo menos durante o tempo necessário ao desenvolvimento do produto; é recomendável seguir as orientações nacionais ou estipular um período de 10 a 20 anos após a publicação do material. Em alguns paises existem arquivos nacionais para dados de pesquisa; quando tais instalações existirem, elas devem ser priorizadas em relação aos arquivos institucionais.

NOTA IMPORTANTE

Armazenamento e arquivamento dos registros

• Sistemas para a identificação e indexação dos documentos (sejam cadernos ou folhas, sejam na forma impressa ou eletrônica) devem ser estabelecidos antes do estudo começar, para garantir o acompanhamento do mesmo e a recuperação rápida dos documentos do arquivo.

• Todos os documentos referentes ao estudo devem ser reunidos e arquivados juntos ao final do estudo.

• O acesso e a recuperação dos documentos devem ser restritos ao pessoal autorizado.

4.4 Supervisão/ garantia da qualidade

4.4.1 Revisão das qualificações do pessoal

A administração da instituição deve implementar um procedimento para checar regularmente se as qualificações e o treinamento do pessoal são compatíveis com as responsabilidades que lhes foram atribuídas. O resultado dessa avaliação será o treinamento suplementar, a atualização dos CVs e os registros dos treinamentos. A verificação deve começar a partir do momento em que os novos funcionários forem integrados à instituição (veja seção 4.1).

NOTA IMPORTANTE

Revisão das qualificações do pessoal

• A instituição de pesquisa deve verificar as qualificações do pessoal como parte do recrutamento.

• A instituição de pesquisa deve rever periodicamente as qualificações do pessoal e a adequação das mesmas às responsabilidades e atribuições.

4.4.2 Verificação dos resultados

Em princípio, o cientista principal é o maior responsável pela qualidade e confiabilidade dos dados. No entanto, a administração do instituto de pesquisa também tem uma função crítica no que diz respeito a garantia da qualidade e confiabilidade dos dados coletados. A produção de dados adequados e confiáveis requer supervisão cuidadosa, que normalmente ocorre em dois níveis: 1) supervisão do conteúdo científico: freqüentemente requer experiência científica, percepção das áreas especializadas relevantes e algum grau de sigilo; 2) supervisão dos sistemas e procedimentos usados para gerar os dados: para garantir que os mesmos fiquem livres de falhas e sejam seguidos.

A validade da pesquisa científica depende da sua resistência aos questionamentos no que diz respeito ao planejamento, condução do estudo e documentação correspondente. Os cientistas responsáveis pela condução do estudo devem assegurar a existência de procedimentos de verificação que confirmem a qualidade e confiabilidade dos dados. Um dos membros do quadro científico da instituição deve atestar através de assinatura que revisões suficientes foram feitas em todos os níveis para verificar os dados.

A verificação deve ser realizada também por alguém que não tenha participado do estudo ou que não trabalhe na instituição, sendo que nesse caso a verificação é denominada auditoria. A auditoria compreende o questionamento sistemático dos dados brutos de um estudo e da verificação de sua representação correta no relatório final ou publicação. Embora a implementação de auditorias sistemáticas independentes nas instituições de pesquisa seja uma prática rara, elas somente poderão validar os estudos se a coleta e o registro dos dados forem realizados cuidadosamente. Uma auditoria bem sucedida depende da rastreabilidade e da transparência de todos os eventos que contribuíram para o estudo.

É possível também organizar auditorias por profissionais externos que avaliam os sistemas, os estudos ou os dados específicos. Essa abordagem é particularmente relevante, uma vez que as autoridades reguladoras nacionais não inspecionam as pesquisas que não se en-

quadram dentro do escopo das Boas Práticas de Laboratório - BPL (Good Laboratory Practice - GLP), Boas Práticas de Fabricação - BPF (Good Manufacturing Practice – GMP) e Boas Práticas Clínicas - BPC (Good Clinical Practice – GCP).

É importante certificar-se de que os auditores entendem suas obrigações com relação ao sigilo dos dados. Nesse sentido, é importante preparar um contrato antes da auditoria especificando o que pode ser revelado e para quem.

4.4.3 Avaliação e revisão do relatório final

A Instituição de pesquisa deve possuir uma política e diretrizes para avaliação e relato dos resultados. Existem muitas maneiras de se fazer isso. O instituto pode optar por autorizar uma pessoa de cargo superior ou um consultor para revisar uma parte dos dados primários e avaliar o conteúdo técnico e científico do relatório. Essa pessoa garantiria a administração que o relatório é a descrição satisfatória e completa das atividades, tal como documentado nos dados brutos. A seguir, o relatório deve circular entre os membros do grupo científico para discussão e comentários antes do relatório final ser divulgado para entidades ou pessoas fora da instituição. Os relatórios internos nos quais os trabalhos subseqüentes serão baseados demandam tratamento rigoroso semelhante.

É possível também providenciar uma revisão externa do trabalho. As instituições acadêmicas estão acostumadas a receber um examinador externo para avaliar teses de mestrado e doutorado. A revisão externa do trabalho de pesquisa pode funcionar de modo semelhante.

NOTA IMPORTANTE

Verificação dos resultados e relatórios

- O cientista principal é o primeiro responsável pela qualidade, integridade e confiabilidade dos resultados do estudo.
- A administração superior tem a responsabilidade de assegurar a revisão oportuna e rotineira dos dados do estudo.
- A instituição de pesquisa deve organizar a verificação das atividades de estudo e dos resultados por pessoas independentes do estudo.
- É imprescindível realizar a auditoria do relatório e rastrear todos os resultados aos dados brutos do estudo.

4.5 Práticas de publicação

É uma boa prática publicar[5] resultados científicos no momento oportuno. As vantagens são:

• Os resultados científicos são transferidos para o domínio publico. Isso é uma parte intrínseca do processo científico. O público, tendo financiado a maior parte do trabalho científico, tem o interesse legítimo de conhecer os resultados.

• O pesquisador é submetido a um exame por especialistas ou ao debate e desafio.

• A comunidade científica torna-se ciente da pesquisa. Assim, outros pesquisadores podem arquitetar sobre esses resultados ou evitar a duplicação dos esforços.

• O cientista torna-se uma figura conhecida no seu campo, fortalecendo as chances de obter apoio financeiro para continuar suas investigações científicas.

• Visto que a publicação é um processo essencial de transferência de idéias para o domínio público, as organizações científicas devem ter uma política de publicação de resultados, devendo cobrir os seguintes aspectos:

• Em que ponto do projeto é necessário ou aconselhável publicar

• Onde e como publicar

• Os procedimentos da instituição para revisão

• As convenções sobre a co-autoria dos artigos

• A necessidade de inclusão de dados significantes de forma apropriada e precisa nas publicações

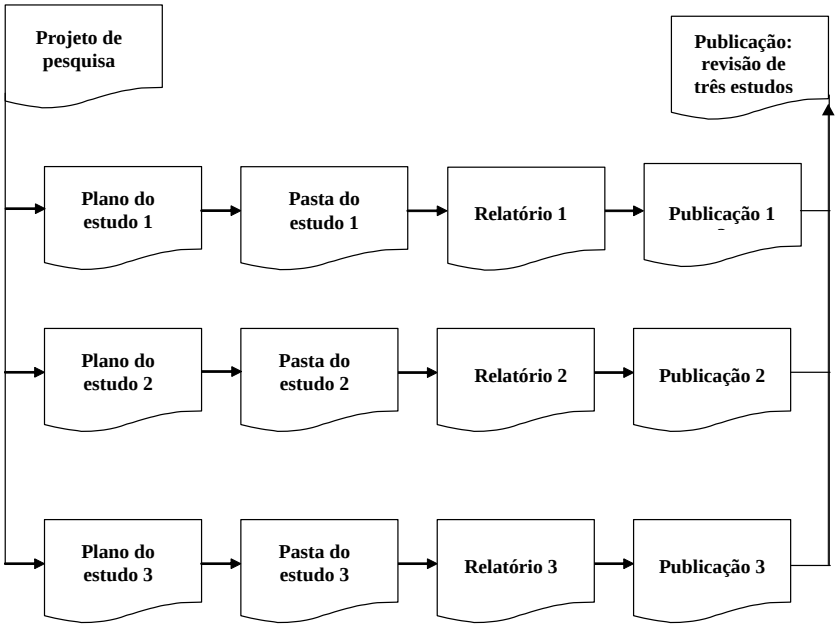
• Se os dados de pesquisa são propriedade intelectual do pesquisador, da instituição ou do órgão financiador

• A posse dos direitos sobre as patentes.

---

5 O termo amplo é 'disseminar' – que inclui monografias, relatórios às autoridades para inclusão em políticas públicas, panfletos e capítulos de livros. O presente manual examina os prós e contras das publicações em revistas científicas como uma maneira de assegurar uma difusão razoável, permanente e a recuperação dos registros de domínio público.

Figura 9. Relação entre projeto de pesquisa, a documentação sobre o estudo e as publicações derivadas



4.5.1 Relato dos resultados na forma de publicações pequenas e separadas

Essa prática permite a exploração completa e detalhada, especialmente se houveram planos e atividades sucessivas para elucidar observações inesperadas ou descobertas duvidosas. É inaceitável, porém, segmentar ou reaproveitar o estudo simplesmente para conseguir mais publicações sobre o mesmo material. Artigos de revisão que apresentem um panorama geral sobre vários estudos e estudos semelhantes, que demonstrem resultados análogos ou contrastantes auxiliarão os colegas a orientar-se rapidamente. Ainda assim, o hábito de escrever revisões sobre o mesmo material, repetidamente, para periódicos diferentes, com o objetivo de aumentar o rol de publicações, é improdutivo a menos que uma nova interpretação seja apresentada. A figura 9 mostra as publicações individuais e o artigo de revisão.

4.5.2 Publicação de resultados negativos

Se o estudo foi bem controlado e bem executado e os dados foram completamente e prontamente registrados, então os resultados negativos são válidos e devem ser disponibilizados para a comunidade científica. Essa prática evita gastos de recursos com tentativas de seguir o mesmo caminho. Tem ocorrido críticas aos pesquisadores pela relutância em submeter resultados negativos e às revistas pela relutância em publicá-los. Entretanto, parece que a

comunidade científica está começando a entender a importância de conhecer aquilo que não proporcionou os resultados esperados.

4.5.3 Atribuição de crédito aos colaboradores

O autor deve conferir crédito àqueles que contribuíram com o trabalho, idéias ou resultados. Se o artigo menciona material de fontes publicadas, esse material deve ser citado claramente através de referências bibliográficas completas. Se o manuscrito recebeu a contribuição de trabalhos não publicados feitos por terceiros, é necessário obter permissão dos autores e conferir reconhecimento. Se essa contribuição for extensa, é apropriado incluir a pessoa entre os autores. É preciso estar ciente de que os colegas podem não estar preparados para publicar suas idéias e que você pode infringir seus direitos de patente.

4.5.4 Lista de autores

Se o artigo é o resultado da colaboração entre várias pessoas, a lista dos autores e a escolha do autor principal pode se tornar um problema. Instituições diferentes possuem convenções distintas mas, em geral, a pessoa que gerou a idéia e contribuiu com a maior parte do trabalho (provavelmente o cientista principal) deve ser o autor principal. Algumas vezes, as pessoas se surpreendem ao descobrir que se tornaram co-autores por terem contribuído com uma modesta porção do trabalho laboratorial seguindo instruções ou porquê discutiram o conteúdo com o autor. Deve haver consenso entre todos os autores sobre quem deve aparecer na lista e quais são suas respectivas responsabilidades. A inclusão automática do líder do grupo, professor ou diretor em todas as listas de autores dos artigos produzidos pelo instituto não serve aos propósitos científicos. Não significa que ele/ela teve uma atuação ativa ou que ele/ela assume pessoalmente a completa responsabilidade pela veracidade do artigo. Além disso, não é um hábito desejável apresentar listas com mais de doze autores, pois a responsabilidade pela autenticidade dos dados, relatórios e publicações torna-se difusa demais.

4.5.5 Escolha do fórum de publicação

A publicação ganha mais crédito se o estudo for submetido a um periódico especializado com revisão pelos pares. As revistas proporcionam instruções sobre formato, estilo, conteúdo e tamanho, incluindo a posição do nome do autor principal na lista dos colaboradores. O processo de aprovação leva algum tempo, porque os revisores comentam e sugerem melhorias no artigo. A vantagem de uma publicação num periódico com revisão pelos pares é

considerada confiável e confere credibilidade ao trabalho dos autores.

É possível também publicar através da apresentação de pôsteres ou exposição de palestra em conferências. Nesses casos, a revisão formal pelos pares não é frequentemente praticada, visto que os patrocinadores/organizadores da conferência solicitam e aceitam todas as contribuições. Após a conferência, os artigos aparecem nos anais do encontro. Algumas vezes os patrocinadores comerciais apóiam as conferências com duplo propósito, isto é, educação e marketing. O patrocinador pode defender opiniões que não sejam, necessariamente, compatíveis com as conclusões das apresentações, de modo que os pesquisadores devem estar preparados para representar suas próprias conclusões.

Não é recomendável divulgar os resultados através dos meios de comunicação, jornais, entrevistas, TV ou páginas da internet até que a publicação formal esteja disponível. É raro um jornalista entender o conteúdo de um estudo ou o significado de sua contribuição e, por essa razão, a mensagem não será expressa corretamente nesses tipos de mídia.

4.5.6 Patentes e publicações científicas

Às vezes, a necessidade de publicar entra em conflito com a necessidade de registrar patentes. A patente é desejável quando os resultados do estudo prometem inovação, inventividade e utilidade suficientes para um novo produto ou princípio. Sem uma patente válida, os empresários não concordarão em investir no desenvolvimento de uma idéia para criação de um produto viável. Para ser patenteável uma idéia tem de ser inovadora, ou seja, não deve ter sido publicada previamente sob qualquer forma, mesmo que tenha sido pela mesma pessoa a registrar a patente. Em outras palavras, a publicação prematura pode destruir as chances de obter a patente. Em termos das leis de patentes, a publicação abrange desde a divulgação em revistas científicas com revisão pelos pares até os tipos mais informais discutidos acima, incluindo as discussões públicas para as quais não existem registros escritos.

Para uma orientação melhor sobre publicações e para entender as expectativas das revistas científicas, sugere-se consultar Good publication practice for pharmaceutical companies[6], que abrange publicações sobre resultados de testes clínicos. Esse manuscrito contém as opiniões dos editores, visto que esses precisam ter certeza da veracidade dos materiais que eles publicam.

6 Wager et al. Good publication practice for pharmaceutical companies. Current Medical Research & Opinion 2003, 19(3): 149-154 (http://www.cmrojournal.com)

NOTA IMPORTANTE

Práticas de publicação

A instituição de pesquisa deve ter um guia escrito para publicações. Esse guia deve conter orientações sobre:

- Autoria
- Revisão de pares
- Patente
- Integridade dos dados – incluindo publicação de resultados negativos
- Situações em que publicações múltiplas são permitidas
- Preferência pelos fóruns (revista, conferencia, pôsteres, etc)

4.6. Considerações éticas

Até mesmo nos estágios preliminares, o cientista principal tem responsabilidades éticas para com as pessoas envolvidas no estudo, incluindo os espectadores, bem como para com os animais de experimentação e ambiente. É essencial efetuar uma análise de risco antes de começar o estudo; esse aspecto também deve fazer parte das propostas de financiamento. A análise de risco deve examinar a probabilidade potencial de acontecer uma adversidade, assim como seu impacto, e pesar tais riscos contra os potenciais benefícios do estudo.

No laboratório, o cientista principal deve treinar o pessoal a executar práticas seguras de trabalho[7] relacionadas com o manuseio de equipamentos e produtos químicos. Os usuários do laboratório devem ser capazes de evitar o risco de infecção acidental com os organismos usados nos testes ou animais de experimentação (veja secção 4.6.1).

Em todos os estudos envolvendo seres humanos, até mesmo nos estágios iniciais de descoberta ou desenvolvimento, os padrões éticos e de qualidade são aqueles previstos pelas Boas Práticas Clínicas, que por sua vez demandam a observância das Boas Práticas de Fabricação para fabricar e formular os produtos médicos para investigação - PMI (investigational medical product – IMP).

7 World Health Organization. Laboratory biosafety manual. Geneva, World Health Organization, 2004.

As orientações éticas do TDR[8] e os POPs do TDR[9] oferecem orientação sobre a interpretação e implementação das Boas Práticas Clínicas tanto em estudos de observação como de intervenção envolvendo seres humanos.

O cientista principal deve garantir que os animais de laboratório sejam mantidos de acordo com as orientações correntes sobre o bem estar dos animais e que o estudo não acarrete sofrimento desnecessário.[10] Um número excessivo de animais não deve ser usado nos experimentos, da mesma forma que um número insuficiente enfraquecerá e prejudicará o estudo. Os animais devem estar disponíveis na hora certa. Se os animais forem adquiridos muito cedo, podem ficar velhos demais para serem utilizados no estudo e terão de ser sacrificados inutilmente. As orientações também contém instruções sobre o treinamento do pessoal no manuseio cuidadoso e seguro dos animais.

Os dilemas éticos podem surgir a partir de informações secundárias. Por exemplo, se amostras de tecido ou sangue (doados para que sejam feitos testes com um princípio) revelarem que a pessoa sofre de uma doença séria, o cientista principal tem a obrigação de informar a pessoa em questão ou as autoridades?

Os testes de campo podem implicar em riscos não intencionais, tanto pela exposição de humanos a produtos químicos ou organismos patogênicos. Se o risco for identificado, deve-se consultar um comitê de ética ou obter permissão ao representante do grupo de risco para conduzir o estudo.

Os testes de campo podem também afetar o ambiente. Por exemplo, o suprimento de água, a cadeia alimentar ou o equilíbrio ecológico entre espécies competidoras pode ser prejudicado. Quanto ao controle de organismos geneticamente modificados (OGMs) existem orientações específicas.[11]

8 TDR guidelines for ethical clearance. http://www.who.int/tdr/grants/grants/ethical2.htm

9 Karbwang J, Pattou C. Standard operating procedures for clinical investigators. Geneva, TDR (TDR/TDP/SOP/99.1) http://www.who.int/tdr/grants/grants/files/sop.pdf

10 Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes http://europa.eu.int/comm/food/fs/aw/aw_legislation/scientific/86-609-eec_en.pdf

11 The Edmonds Institute. A manual for assessing ecological and human health effects of genetically engineered organisms. http://www.edmonds-institute.org

NOTA IMPORTANTE

Considerações éticas

• A instituição de pesquisa deve estabelecer elevados padrões éticos e ter um código de ética escrito que seja seguido por todo o pessoal. Esse código deve contemplar pessoas, animais e ambiente.

• Em particular, o código deve abordar a necessidade de respeitar os direitos humanos.

• O código deve contemplar o bem estar dos animais e a proteção do meio ambiente.

• A instituição de pesquisa deve estabelecer um comitê de ética para discutir sobre as implicações éticas dos programas de pesquisa, aprovar os procedimentos padrão e os estudos individuais.

Se a instituição possuir um comitê de ética, esse comitê deve ter a oportunidade de analisar e discutir não apenas cada plano de estudo individualmente, mas também as práticas e procedimentos da instituição como um todo (veja secção 4.1).

4.6.1 Biossegurança

Em anos recentes, o número de programas de pesquisa envolvendo novas tecnologias, que empregam sistemas subcelulares (manipulação genética, desenvolvimento de anticorpos monoclonais, terapia gênica, utilização de vírus como vetores, investigação de prions) aumentou consideravelmente. Essas tecnologias abriram nossa consciência sobre a importância de diretrizes sobre biossegurança, as quais podem impedir que novos organismos e microrganismos penetrem no ambiente acidentalmente ou infectem o homem, situações essas que são potencialmente catastróficas. As instituições dedicadas a pesquisa nessas áreas devem estar atentas sobre esses perigos. Os riscos do laboratório residem principalmente no manuseio e descarte de materiais biológicos perigosos; a contenção de tal tipo de material é realizada em diferentes níveis, dependendo do potencial de risco, no mundo inteiro. As instalações são classificadas em quatro níveis de risco, que apresentam conjuntos de precauções distintos. Se não existir uma legislação nacional sobre biossegurança, a instituição deve obedecer as orientações estabelecidas pelo Manual de Biosegurança para laboratórios da OMS (WHO Laboratory Biosafety Manual).[12] Os riscos no campo também devem ser considerados, visto que organismos geneticamente modificados podem não se comportar da forma esperada após a liberação no ambiente. [13],[14]

12 World Health Organization. Laboratory biosafety manual. Geneva, World Health Organization, 2004.

13 Iowa State University. Regulation of genetically engineered organisms and products. Biotechnology Information Series, Iowa State University, 1995 (www. extension.iastate.edu/Publications/NCR557.pdf

14 Young OP et al. Regulation of transgenic arthropods and other invertebrates in the United States. In: Handler AM, James AA, eds. Insects transgenesis: methods and applications. Boca Raton, CRC Press, 2000:369-371.

NOTA IMPORTANTE

Biossegurança

• O instituto de pesquisa deve estabelecer por escrito práticas de segurança para trabalhos com materiais perigosos, incluindo os materiais biológicos e químicos.

5. CONCLUSÕES

A necessidade de práticas de qualidade na pesquisa biomédica básica, seja ela pertinente à descoberta de novas drogas ou outros campos da saúde, foi debatido em encontros patrocinados pelo TDR/WHO. É incontestável que a seleção de drogas candidatas à posterior desenvolvimento ou a seleção de novas estratégias para prevenir ou combater doenças deve ser baseada em dados de pesquisa confiáveis. Dados confiáveis só podem ser gerados por estudos cientificamente válidos e bem gerenciados. A gestão de estudos bem fundamentados promove a aceitação por parte da comunidade científica internacional, porque o cientista responsável é capaz de demonstrar inequivocamente que os dados são completos e confiáveis.

Esse manual oferece orientação e instrumentos para a gestão prática das pesquisas, porém não abrange aspectos sobre o conteúdo científico dos estudos.

Em estudos bem gerenciados as decisões não são tomadas a medida que as atividades se desenrolam. Eles são executados obedecendo processos pré-estabelecidos e que possuírem a anuência das estruturas organizacionais. A gestão apropriada envolve:

- Planejamento cuidadoso
- Execução exemplar de acordo com os planos
- Registros completos e precisos dos dados brutos
- Relatórios que descrevam exatamente os eventos reais e os dados brutos do estudo
- Armazenamento/arquivamento de todos os registros e documentos pertinentes ao estudo antes da publicação.

Dessa maneira, os estudos podem resistir ao questionamento dos pares científicos.

A administração do instituto de pesquisa deve estabelecer a estrutura organizacional e física, incluindo as orientações éticas, para o tipo de trabalho previsto. Esses cuidados asseguram que, antes de iniciar as atividades de pesquisa, o pesquisador planeje o trabalho proposto e incorpore ao plano de estudo os detalhes, referências e documentos referentes aos processos e procedimentos a serem seguidos. Tal documentação prescritiva das atividades forçará o cientista responsável e a administração a avaliar as metas e o delineamento do estudo com relação aos recursos, tempo, registros e treinamento. O planejamento auxiliará na condução do estudo e evitará eventos inesperados que poderão prejudicar o estudo, bem como permitirá considerações éticas e de biossegurança.

Estudos bem planejados levam a atividades que serão formalmente registradas. A medida que o estudo progride, a documentação descritiva e ordenada dos resultados e observações segundo uma estrutura coerente, auxiliarão no relato correto e na avaliação dos resultados do estudo. Os registros devem apresentar detalhes suficientes que permitam a reconstrução do estudo e a reprodução do trabalho caso necessário. Os registros devem conter o esboço da interpretação científica pelo cientista principal a fim de fundamentar as publicações subseqüentes. O armazenamento e arquivamento apropriado dos resultados para posterior recuperação, verificação, publicação ou exploração comercial constitui parte integral do processo de gestão dos dados.

O fato do cientista responsável definir os processos antecipadamente confere credibilidade ao estudo e maior aceitabilidade dos resultados. De forma alguma essa abordagem estruturada restringe a inovação ou liberdade técnica do cientista e impede que os planos sejam modificados à medida que o estudo avança. Ao contrário, a abordagem estruturada contribui para que o cientista elimine, controle e entenda as variáveis que influenciam o estudo, possibilitando uma interpretação válida e segura dos dados. Dessa forma, a gestão do estudo contribui para a credibilidade dos resultados e do seu significado científico.

O presente manual ressalta a importância de se documentar cuidadosamente cada etapa do processo de estudo, bem como a necessidade de se monitorar os vários estágios. Na ausência desses dois aspectos, não haverá transparência e nem o estudo poderá ser reconstruído, condições essas essenciais para reconhecimento do estudo pelos pares e a aceitação pelos órgãos oficias, como a World Health Organization, autoridades e ministérios da saúde.

A aplicação extensiva das práticas propostas nesse manual resultará em estudos de alta qualidade e bem administrados, além de informações confiáveis. Esses aspectos são determinantes para que os resultados obtenham reconhecimento internacional, o que contribuirá para otimizar o custo benefício, para acelerar as pesquisas, gerando a longo prazo impactos positivos sobre a saúde humana.

6. APÊNDICES

6.1 Apêndice 1: Glossário e definições

6.2 Apêndice 2: Aplicação das práticas de qualidade ao desenvolvimento de drogas ou produtos terapêuticos

6.3 Apêndice 3: Procedimento operacionais padrão: modelo e instruções

6.4 Apêndice 4: Exemplo de procedimento operacional padrão: pH metro

6.5 Apêndice 5: Exemplo de procedimento operacional padrão: uso da balança OHAUS

6.6 Apêndice 6: Exemplo de procedimento operacional padrão: cultivo da cepa celular T2

6.7 Apêndice 7: Modelo e instruções para Curriculum Vitae (CV)

6.8 Apêndice 8: Modelo e instruções para registro de treinamentos

6.9 Apêndice 9: Diagrama: documentação prescritiva/descritiva e treinamento

6.10 Apêndice 10: Adaptação das PQPB a pequenos grupos de pesquisa ou pesquisadores individuais

6.11 Apêndice 11: “O que fazer”- uma pequena lista de atividades necessárias à implementação

APÊNDICE 1

GLOSSÁRIO E DEFINIÇÕES

Termo	Definição
1. Armazenamento	Ato de armazenar bens ou o estado de estar armazenado.[1] (Não existem condições especiais que determinem a responsabilidade, indexação, recuperação ou proteção).
2. Arquivo	Coletânea de registros e documentos gerados a partir das atividades de pesquisa. As características de um arquivo são: • Deve haver uma área designada para esta coletânea. • Essa área deve ser protegida contra fogo, água e pestes. • Os conteúdos devem ser protegidos contra perda ou furto. • Os conteúdos devem ser indexados a fim de assegurar a recuperação rápida e precisa. • Frequentemente existe uma pessoa responsável pela administração do arquivo. Ver também “armazenamento”.
3. Atributos: atribuível	Trabalho de um agente, lugar ou tempo específicos.[1]
4. Auditoria	Ver “auditoria da qualidade”.
5. Auditoria da qualidade	Exame sistemático e independente para determinar a qualidade das atividades, se os resultados foram compatíveis com o planejamento e se os procedimentos foram efetivamente implementados e estão adequados ao alcance dos objetivos. [2]
6. Banco de dados	Coletânea de dados organizados para facilitar e acelerar a consulta e recuperar as informações.[1]

1 The American Heritage® Dictionary of the English Language. Fourth Edition, 2000 (http://www.yourdictionary.com).

2 ISO 8402: Quality management and quality assurance - vocabulary. International Standard. 2nd edition, 1994. (Norma atual : ABNT NBR ISO 9000 – Sistemas de gestão da Qualidade – Fundamentos e Vocabulários. 2ª. Edição. 2005)

3 Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Principles on Good laboratory Practice (revised 1997). Paris. 1998 (ENV/MC/CHEM[98]17).

4 World Health Organization. Guidelines for good clinical practice(GCP) for trials for pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO technical Report Series, No.850).

Termo	Definição
7. BPC (GCP)	Boas Práticas Clínicas (Good Clinical Practices): conjunto de boas práticas para gerenciar testes clínicos de forma ética, a fim de produzir dados válidos e assegurar relatos confiáveis. Engloba todos os testes com seres humanos.[4,5]
8. BPF (GMP)	Boas Práticas de Fabricação (Good Manufacturing Practices): conjunto de práticas de qualidade para gerenciar a fabricação, controle e liberação de produtos médicos para uso humano (ou veterinário). Note que existem diretrizes específicas para a produção de ingrediente farmacologicamente ativo (IFA), tanto com relação à matéria prima como ao produto final (formulado e embalado).[6]
9. BPL (GLP)	Boas Práticas de Laboratório (Good Laboratory Practices): sistema de qualidade relacionado com o processo organizacional e as condições sob as quais os estudos não clínicos em saúde e segurança ambiental são planejados, executados, monitorados, registrados, arquivados e relatados.[3] Esses estudos normalmente utilizam animais, plantas ou subsistemas nos experimentos - não envolvem seres humanos.
10. BPX (GXP)	Termo geral que designa boas práticas, sejam elas BPC (GCP), BPL (GLP) e BPF (GMP), como definido acima, sem especificar qual delas. Essa denominação é permitida porque as BXPs (GXPs) baseiam-se na mesma filosofia mas diferem nos detalhes.
11. Calibrar: calibração	Verificar ou determinar por comparação com um padrão (graduação de instrumento de medida quantitativa).[1]
12. Cientista principal	Segundo essa monografia: termo usado para designar o indivíduo responsável pelo delineamento científico, planejamento, execução e relato de um estudo científico. Esta pessoa é responsável pelo valor científico do estudo, a qualidade dos dados e a interpretação dos resultados.

5 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).Topic E6: Good Clinical Practice: consolidated guideline, 1996 (http://www.ich.org/MediaServer.jser?@_ID=482&@_MODE=GLB).

6 Eudralex. Volume 4: Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice (http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm).

Termo	Definição
13. CMC	Composto, manufatura e controles(Chemical, manufacturing and controls): pesquisa relacionada com a caracterização de uma entidade química, seja para uso como droga ou produto de aplicação ambiental. Esse tipo de pesquisa elucida a estrutura química e as características da substância, define os processos de fabricação e descreve e valida os métodos para análise e controle.
14. Confiabilidade	Capacidade de inspirar confiança. Dados que podem ser processados.
15. Controle	Verifica ou regulamenta (um experimento científico) através de um experimento paralelo ou por comparação com um padrão.[1]
16. Credibilidade	Qualidade, capacidade ou poder de induzir confiança.[1]
17. Curriculum vitae (CV)	Resumo sobre a educação de uma pessoa, histórico profissional e qualificações de trabalho, que são apresentadas a um eventual empregador.[1]
18. Dados brutos	Todos os registros dos testes originais, ou cópias autênticas desses, que resultaram de observações e atividades originais realizadas durante um estudo.[3]
19. Descritivo	Aquilo que é caracterizado por descrição; adequado para descrever.[1]
20. Espécime	Qualquer material derivado de um sistema testável para exame, análise ou retenção.[3]
21. Estágio de descoberta	Estágio de pesquisa em que novos princípios são descobertos e confirmados.
22. Estudo de observação	Estudo no qual não há intervenção da parte do cientista. Ver “estudo experimental” abaixo.
23. Estudo experimental	Estudo em que o cientista faz uma intervenção física, por exemplo, uma dosagem, ou libera novos organismos em um habitat, ou remoção de vetores de plantações.

7 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q7A. Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients. November 2000. (http://www.ich.org/MediaServer.jser?@_ID=433&@_MODE=GLB).

8 Eudralex 2005. The rules governing Medical Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medical Products for Human and Veterinary Use. Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_10_03-gmp-partII-activesubstance.pdf).

9 Institute of Medicine. Report of a study. The responsible conduct of research in the health sciences. Washington, DC, National Academy Press, 1989.

10 McLeod WT. The new Collins Dictionary and Thesaurus. London, Collins, 1987.

11 Eudralex. Volume 4: Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice Manufacture of Investigational Medical Products.

Apêndice 1 - Glossário e definições

Termo	Definição
24. Falso positivo	Significa que os resultados experimentais aparentemente confirmam a hipótese, quando de fato ocorre o contrário.
Falso negativo	Significa que os resultados experimentais aparentemente refutam a hipótese, quando de fato confirmam a hipótese.
25. Garantia da qualidade	Segundo esse documento: usado para designar a pessoa ou departamento independente do estudo, cujas atividades asseguram à administração sobre a qualidade dos estudos dentro do instituto de pesquisa. Não é uma prática universal empregar pessoal para fazer o controle de qualidade em instituições voltadas para pesquisa básica e também não é obrigatório. O pessoal do controle de qualidade normalmente auxilia no estabelecimento dos processos de trabalho, realiza a auditoria dos procedimentos e auditoria em geral, revisa documentos e ajuda na construção do arquivo.
26. Indelével	Impossível de remover, rasurar ou lavar; permanente.[1]
27. Instituto de pesquisa	Nesse documento: usada para designar uma entidade engajada em pesquisa biomédica (PB), independente da organização,financiamento, tamanho ou campo especializado de atividade.
28. Integridade (em pesquisa)	Os resultados relatados são honestos e precisos e estão de acordo com as práticas de pesquisa geralmente aceitas. [9]
29. Investigador principal	Segundo a OMS: termo usado para designar a pessoa, que elabora as propostas e é responsável por executar e relatar os estudos científicos. Segundo a BPL (GLP): termo usado para designar um indivíduo, que para estudos conduzidos em mais de um local, atua em nome do diretor de estudo e tem responsabilidades definidas para determinadas fases do estudo (OECD GLP). Segundo a BPC (GCP): termo usado para designar o médico responsável por executar testes clínicos através de protocolo clínico, obedecendo aos padrões éticos internacionais e que é responsável pelo bem estar de seus pacientes.
30. OMS (WHO)	Organização Mundial de Saúde (World Health Organization).
31. OGMs	Organismos geneticamente modificados.
32. Originalidade	Forma primária e genuína de algo, do qual derivam outras formas.[10]
33. Pasta do estudo	Todos os dados brutos, registros, documentos e espécimes relacionados ao estudo. Inclui o plano de estudo e o relatório.
34. Patrocinador	Entidade que comissiona, apoia e/ou submete estudos não clínicos sobre a saúde e segurança ambiental.[3]

12 Source: John Hyttel. Dr. Scient. Zealand Pharma. Personal communication, 27 March 2005.

Termo	Definição
35. PBB	Pesquisa biomédica básica.
36. PDE	Pais com doença endêmica (Disease endemic country): país onde uma doença específica é endêmica, impondo uma constante ameaça à saúde e produtividade de uma comunidade.
37. Pesquisa biomédica básica não regulamentada	Etapas iniciais da pesquisa biomédica que incluem a descoberta e algumas fases de desenvolvimento, porém não aquelas regulamentadas por BPL (GLP), BPC (GCP), BPF (GMP) ou por qualquer outro regulamento.
38. Pesquisa de transição	Estágio da pesquisa que segue a descoberta per se e precede a pesquisa não-regulamentada, não-clínica. Nesse estágio, as causalidades são exploradas exaustivamente e ensaios ou protótipos são desenvolvidos.
39. PFA (API)	Princípio farmacologicamente ativo (Active pharmaceutical ingredient): substâncias ou mistura de substâncias que podem ser usadas na fabricação de medicamentos e constituem o ingrediente ativo do produto.[7, 8]
40. Plano de estudo	Documento que define os objetivos e o delineamento experimental do estudo, incluindo as eventuais emendas.[3]
41. PMI	Produto Médico sob Investigação (Investigational Medicinal Product): fórmula farmacêutica de uma substância ativa ou placebo sendo testado num ensaio clínico, incluindo o produto que obteve autorização para marketing, quando usado ou associado (formulado ou embalado) de maneira diferente da forma autorizada, ou quando usado para um propósito que não tenha sido autorizado, ou quando usado para ampliar as informações sobre a forma autorizada.[11]
42. Pontualidade	Cumprimento ou realização sem atraso.[1]
43. POP	Procedimento operacional padrão: procedimentos documentados, que descrevem como realizar testes ou atividades que não são normalmente detalhadas nos planos de estudos ou diretrizes para os testes.[3] Tipicamente, os POPs são: • Autorizados • Gerenciados • Atualizados
44. Prescritivo	Fazer ou proporcionar injunções, diretrizes, leis ou regras.[1]

Apêndice 1 - Glossário e definições

Termo	Definição
45. Projeto de pesquisa	Plano para um programa de pesquisa envolvendo um ou mais estudos. O projeto de pesquisa descreve o propósito científico e a relevância médica dos estudos, bem como a relação entre os mesmos. A proposta deve também conter orçamento e cronograma.
46. Prova do princípio (PDP)	No caso da descoberta de uma droga: estudo farmacológico, cuja finalidade é examinar a eficácia de uma droga candidata através de um modelo experimental, que simula uma doença humana.[12] No caso da prevenção de doenças: estudo que proporciona evidências de que a idéia funcionará em uma situação prática.
47. Qualidade (em pesquisa)	Rigor com o qual experimentos são projetados e executados, as análises estatísticas são realizadas e os resultados são registrados e relatados.[3] Qualidade é também definida como "a totalidade de características de uma entidade (a qual pode ser um produto, uma atividade ou um processo) que tem a capacidade de satisfazer necessidades expressas ou implícitas.[9] Reconhecendo que a comunidade tem expressado a necessidade de novos métodos de promover a melhoria da saúde humana, o presente documento define qualidade como aquilo que possui características: • Relevantes • Confiáveis e reprodutíveis • Éticas • Auditáveis • Para o domínio público
48. Rastreabilidade	Circunstância em que qualquer afirmação feita num trabalho científico ou publicação possa ser rastreada até a fonte original dos dados do estudo.
49. Registro de treinamento	Registro dos treinamentos realizados dentro de uma instituição, rotineiramente, como requerido pelos planos dos estudos e POPs.
50. Repetibilidade	Circunstância em que um grupo de pesquisa qualquer pode conduzir um estudo e obter resultados equivalentes àqueles obtidos originalmente.
51. Reprodutibilidade	Circunstância em que um mesmo grupo de pesquisa pode repetir um estudo e obter resultados semelhantes àqueles obtidos originalmente (dentro de limites aceitáveis).
52 Sistema para teste	Sistema biológico, químico ou físico ou a combinação destes, usados em um estudo.[3] Por exemplo, animais de experimentação.
53. Substância teste	Artigo que é tema de um estudo.[3] Ver também PMI.

Termo	Definição
54. TDR	UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.
55. Transparência	Fácil de ver, entender ou reconhecer; óbvio.[10]
56. Veracidade	Conformidade com o fato ou verdade; acurado ou preciso.[1]
57. Verificação	Checagem para confirmar a verdade através de investigação.[1]

APÊNDICE 2

APLICAÇÃO DAS PRÁTICAS DE QUALIDADE AO DESENVOLVIMENTO DE DROGAS OU PRODUTOS TERAPÊUTICOS

1. O estágio 1 compreende o descobrimento científico básico e a exploração de substâncias potencialmente úteis para a produção de novas drogas ou produtos candidatos à novas drogas. Esse estágio não é previsto por nenhum padrão de qualidade reconhecido oficialmente. A conduta ética do trabalho nessa área de pesquisa básica ou aplicada depende inteiramente do julgamento individual do cientista. Conseqüentemente, a aceitação mútua de dados provenientes de diferentes laboratórios tem sido difícil. Esse tipo de pesquisa é abordada no presente manual e encontra-se descrita mais detalhadamente no capítulo 2.

2. O estágio 2 compreende os "testes de segurança" das drogas candidatas usando-se modelos não humanos, normalmente animais. Tais estudo são denominados não clínicos, porquê não são conduzidos com seres humanos . Os testes de segurança compreendem estudos toxicológicos e farmacológicos, podendo incluir a farmacocinética e a biodisponibilidade. Normalmente, esses estudos obedecem padrões internacionais, tais como aqueles previstos na OECD Principles of Good Laboratory Practice, [1,2] ou regulamentação nacional equivalente.

3. O estágio 3 consiste de estudos clínicos em seres humanos. Aqui, as Boas Práticas clínicas,[3,4] definem os padrões de qualidade, a conduta ética e a obediência aos regulamentos a serem seguidos na pesquisa. As normas de BPC (GCP) devem ser instituídas em todos os testes clínicos a partir da fase I (demonstração da tolerância da droga), através da fase II (confirmação da relação dose-efeito) até a fase III (testes clínicos completos que confirmam a eficácia terapêutica e a segurança da droga, geralmente multicêntricos e envolvem centenas de pacientes).

4. No estágio 4 é a fase posterior a aprovação da droga, quando essa já foi registrada e encontra-se disponível no mercado. Entretanto, mesmo após a comercialização, a segurança da droga continua sendo monitorada através de procedimentos formais de fármacovigilância.[5] Se existirem testes clínicos subseqüentes na fase IV, esses devem também atender às normas de BPC (GCP).

---

[1] OECD. OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). Paris, Organization for Economic Cooperation and Development, Environmental Directorate. Chemicals Group and Management Committee, 1998 (ENV/MC/CHEM(98)17).

[2] TDR. Handbook on Good Laboratory Practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development. Geneva, UNDP/Word bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), 2001 (TDR/PRD/GLP/01.2)

[3] World Health Organization. Guidelines for good clinical practice(GCP) for trials for pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva, Word Health Organization. 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850).

[4] International Conference on Harmonization. ICH Topic E6: Guideline for Good Clinical Practice. 1996 (CPMP/ICH/135/95). (http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf).

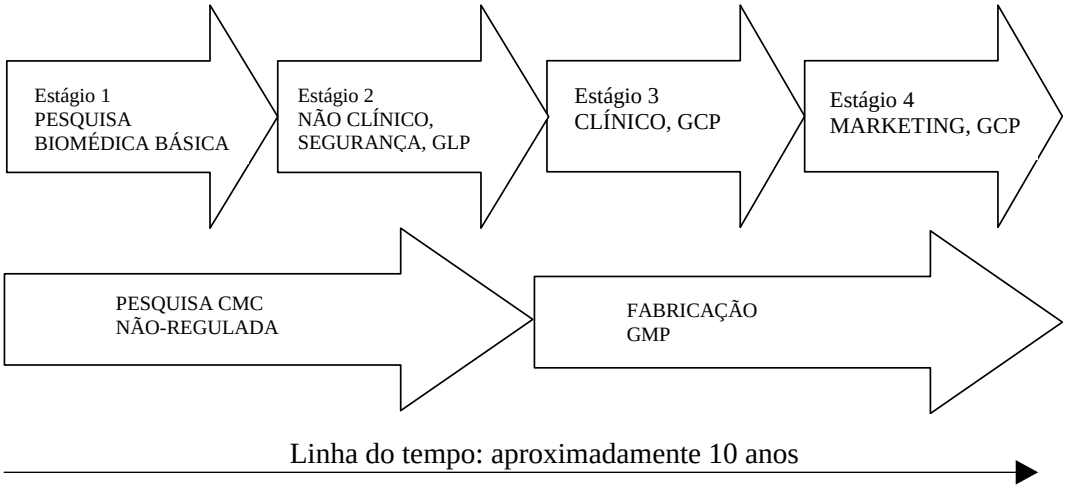
[5] WHO Programme for International Drug Monitoring. Uppsala. Sweden (http://www.who-umc.org/whoprog.html).

Apêndice 2 - Aplicação das práticas de qualidade ao desenvolvimento de drogas ou produtos terapêuticos

A partir do estágio clínico e durante todo o tempo em que a droga é usada, as Boas Práticas de Fabricação BPF (GMP) [6,7,8] são aplicadas no processo de produção, controle e formulação do produto.

Os diferentes estágios do desenvolvimento clássico de uma droga estão resumidos na figura 10:

Figura 10. Estágios de desenvolvimento de uma droga e suas respectivas práticas de qualidade



Essas “boas práticas” BPX (GXP) são complementadas por outras iniciativas relacionadas com a qualidade sugeridas pela OMS, as quais governam as atividades dos laboratórios que usualmente controlam o ciclo de vida de uma droga, tais como os laboratórios de química clínica, química analítica e patologia. Adicionalmente, os laboratórios, que seguem as recomendações de boas práticas da OMS, normalmente seguem as diretrizes da International Organization for Standardization (ISO), tais como: ISO 17025 , ISO 9000 e documentos relacionados, que promovem o desenvolvimento e uso de normas de calibração e ensaio.

A pesquisa e desenvolvimento (P&D) de uma nova droga levam normalmente 10 a12 anos, a partir da descoberta até o registro e comercialização. Estima-se que 5% do custo de P&D é gasto no estágio 1 (descoberta), 10% no estágio 2 (testes não-clínicos) e os restantes 85% no estágio 3 (testes clínicos e processo de registro).

[6] World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, volume 2 updated edition: good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 2004.

[7] Eudralex. Volume 4: Medicinal Products for Human and Veterinary use: Good Manufacturing Practice. (http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm).

[8] Eudralex. Volume 4: Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice Manufacture of Investigational Medicinal Products.

É evidente que o cuidado na seleção da droga candidata ou dos princípios certos para controlar as doenças e que serão futuramente desenvolvidos é essencial durante os estágios iniciais e menos dispendiosos. Quanto melhor for a seleção no estágio 1, maior será o custo benefício do desenvolvimento geral, uma vez que poucas moléculas terão de ser abandonadas durante os estágios 2 e 3, em que são realizados estudos onerosos complementares.

APÊNDICE 3

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO: MODELO E INSTRUÇÕES

O objetivo desse modelo é proporcionar orientação sobre o layout de um procedimento operacional padrão e mostrar o conteúdo de cada secção.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **escreva um título descritivo em negrito** POP nº: **123**

Edição nº: **01**

Assunto: **Ex: farmacologia, CMC** Projeto: XYZ Tópico: Ex: equipamento

Aplicação: **o nome da unidade que usará o POP** Válido a partir de: dd/mm/aaaa

ASSINATURAS

	Nome	Assinatura	Data
Autor	Escreva o nome	Escreva a assinatura	Escreva a data da assinatura
Revisão pelos pares	Escreva o nome	Escreva a assinatura	Escreva a data da assinatura
Revisão pela garantia da qualidade (se existir na instituição), senão omita	Escreva o nome	Escreva a assinatura	Escreva a data da assinatura
Aprovação da direção	Escreva o nome	Escreva a assinatura	Escreva a data da assinatura

Finalidade

Escreva a finalidade do procedimento. Introduza os itens com símbolos tipográficos, por exemplo:

• Garantir o uso correto e freqüente de XYZ

• Garantir o sacrifício cuidadoso de animais de laboratório

• Garantir o conteúdo uniformizado e o layout dos protocolos experimentais

• Descrever os procedimentos para obtenção de cópias de segurança para dados experimentais armazenados no computador.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **escreva um título descritivo em negrito**

POP nº: **123**

Edição nº: **01**

Assunto: **Ex: farmacologia, CMC**

Projeto: XYZ

Tópico: Ex: equipamento

Aplicação: **o nome da unidade que usará o POP**

Válido a partir de: dd/mm/aaaa

1. Introdução.....2
2. Responsabilidades.....2
3. Procedimentos 2
4. Registros e arquivos.....3
5. Definições e abreviações.....3
6. Referências.....3
7. Anotações de alterações.....4
8. Apêndices.....4

1. Introdução

Faça uma descrição breve dos princípios envolvidos e em que situações o procedimento deve ser usado.

2. Responsabilidades

Pessoa ou função	Atividades
Ex: Cientista principal	Descreva as atividades pelas quais o cientista é responsável , por exemplo planejamento do procedimento, treinamento, supervisão, execução de etapas definidas do procedimento.
Ex: Técnico	Descreva as atividades pelas quais o técnico é responsável, por exemplo seguir esse procedimento, executar determinadas etapas do procedimento, registrar os dados

3. Procedimentos

Escreva todos o métodos aqui. Use fontes (Word ou similar) de estilos diferentes para títulos e subtítulos se possível. É importante começar com materiais e equipamentos. Escreva com precisão o nome, categoria, modelo e fornecedor dos materiais e equipamentos.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **escreva um título descritivo em negrito**		POP nº: **123**
		Edição nº: **01**
Assunto: **Ex: farmacologia, CMC**	Projeto: XYZ	Tópico: Ex: equipamento
Aplicação: **o nome da unidade que usará o POP**		Válido a partir de: dd/mm/aaaa

Faça uma descrição dos procedimentos, passo a passo. Use uma linguagem simples e na forma ativa, como "adicione 5 mL " em vez de "5 mL devem ser adicionados". O tratamento estatístico dos dados é também um procedimento e, se relevante, também deve aparecer nessa seção.

4. Registros e arquivos

Nessa seção escreva os registros que você espera fazer para documentar o procedimento e onde os mesmos serão armazenados e eventualmente arquivados.

5. Definições e abreviações

Pessoa ou função	Atividades
Ex: mL	mililitro
QOA	Qualquer outra abreviação apresentada no texto

6. Referências

Número	Título	Referência ou link
Numere as referências por ordem de citação no texto	Título completo e nome dos autores. Se existem muitos autores, escreva "Autor, A.N. et al."	Escreva a referência bibliográfica ou indique o link com o website relevante
Ref. 2	Título completo e autor(es)	Referência ou link

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **escreva um título descritivo em negrito**		POP nº: **123**
		Edição nº: **01**
Assunto: **Ex: farmacologia, CMC**	Projeto: XYZ	Tópico: Ex: equipamento
Aplicação: **o nome da unidade que usará o POP**		Válido a partir de: dd/mm/aaaa

7. Anotações de alterações

Edição nº	Substitui	Mudança desde a última edição
Escreva o número da edição mais recente	Escreva o número da versão anterior	Escreva as alterações feitas desde a última versão. Se as mudanças forem numerosas, escreva "mudança extensa no texto inteiro" (ou equivalente)
Para versão 01	Escreva "N/A"	Documento novo

8. Apêndices

Número	Título
01	Título do apêndice 1
Escreva "N/A", caso não exista nenhum apêndice	Escreva "N/A", caso não exista nenhum apêndice

APÊNDICE 4

EXEMPLO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO: pH METRO

Todos sabem que existem várias maneiras de se usar e calibrar um pH metro, o que é normalmente feito de acordo com as instruções do fabricante. O propósito desse apêndice é mostrar como formatar as instruções para uso de um pH metro seguindo o modelo de procedimento operacional padrão.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro**

POP nº: **001**

Edição nº: **01**

Assunto: **Farmacologia**

Projeto: **todos**

Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia**

Válido a partir de: **15/05/2005**

ASSINATURAS

	Nome	Assinatura	Data
Autor	A. Walubo	Andrew Walubo	01/05/2005
Revisão pelos pares	D. Long	*David Long*	02/05/2005
Revisão pela garantia da qualidade	N. Gawadi	Nadya Gawadi	10/05/2005
Aprovação da direção	D. Kioy	*Deborah Kioy*	10/05/2005

Finalidade

- Garantir o uso uniformizado do pHmetro
- Descrever o modo de manutenção do pHmetro

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro** POP nº: **001**

Edição nº: **01**

Assunto: **Farmacologia** Projeto: **todos** Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia** Válido a partir de: **15/05/2005**

1. Introdução 3
2. Responsabilidades 3
3. Procedimentos 3
3.1. Materiais 3
3.1.1. Equipamento 3
3.1.2. Reagentes 4
3.1.3. Consumíveis 4
3.2. Preparação de reagentes 4
3.3. Operação e manutenção do pH metro 4
3.3.1. Operação 4
3.3.1.1. Determinando o pH com o M90 4
3.3.1.2. Dicas de operação 5
3.3.2. Calibrando o M90 5
3.3.3. Informação sobre o sensor de pH 6
3.3.4. Precauções e limitações 6
3.3.5. Manutenção e solução de problemas 7
3.3.6. Códigos exibidos e problemas 7
4. Registros e arquivos 8
5. Definições e abreviações 8
6. Referências 8
7. Anotações das alterações 8
8. Apêndices 8

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro** POP nº: **001**

Edição nº: **01**

Assunto: **Farmacologia** Projeto: **todos** Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia** Válido a partir de: **15/05/2005**

1 Introdução

Esse procedimento serve para orientar a operação, manutenção e calibração do pH metro Mettler Toledo PM90 usado no laboratório de farmacologia.

O M90 é um equipamento portátil para medir pH, condutividade e oxigênio dissolvido

2 Responsabilidades

Pessoa ou função	Atividades
Cientista principal	Definição do procedimento, treinamento, monitoração do ajustes
Técnico	Obediência a esse POP. Relata os problemas ao cientista principal

3 Procedimentos

3.1 Materiais

3.1.1 Equipamento

pH metro Mettler Toledo PM90 com:

• sensor de pH

• solução de preenchimento do eletrodo de pH

• bateria

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro** POP nº: **001**

Edição nº: **01**

Assunto: **Farmacologia** Projeto: **todos** Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia** Válido a partir de: **15/05/2005**

3.1.2 Reagentes

• solução tampão pH 7

• solução tampão pH 4

• água destilada

• solução saturada de KCl

3.1.3 Consumíveis

• béquer de vidro

• papel toalha macio

3.2 Preparação de reagentes

• O fabricante supre todos os tampões e o laboratório de farmacologia faz o pedido regularmente.

• Prepare a solução de KCl dissolvendo uma quantia exagerada do sal em 30 mL de água destilada.

3.3 Operação e manutenção do pH metro

3.3.1 Operação

3.3.1.1 Efetuando uma medida de pH com o M90

1. Remova a tampa úmida do sensor e empurre a capa para expor o orifício de preenchimento.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro**		POP nº: **001**
		Edição nº: **01**
Assunto: **Farmacologia**	Projeto: **todos**	Tópico: **equipamento**
Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia**		Válido a partir de: **15/05/2005**

2. Pressione “mode”, “read”, “cal” ou “M” para ligar o aparelho e iniciar a mensuração.

3. Coloque o sensor dentro da solução.

4. No modo automático, quando o ponto final é atingido a tela congela; no modo manual, o ponto final é obtido pressionando-se “read”. Para iniciar uma nova medida, pressione “read” novamente.

5. A mensuração contínua pode ser selecionada pressionando-se “read” e segurando por 4 sec.

6. Após o uso, feche o orifício de preenchimento e recoloque a tampa molhada do sensor.

3.3.1.2 Dica de operação

1. Use água destilada ao fazer a transferência de uma solução para outra.

2. O tempo de resposta é função do sensor e da solução. Se a solução apresentar temperatura diferente, leva um pouco de tempo para o sensor responder.

3. Evite manusear a ponta do sensor.

4. Certifique-se de que não haja bolhas grandes de ar aprisionadas embaixo do sensor durante as mensurações.

5. Não use padrões de calibração após terem expirado.

6. A tampa molhada do sensor deve conter tampão pH 7.

7. Para maior precisão, o calibrador e as amostras devem estar na mesma temperatura.

8. Mantenha o eletrodo na solução de preenchimento apropriada para prevenir contra flutuações.

3.3.2 Calibrando o M90

Para maior precisão, calibre o pH metro regularmente.

Para precisão de uma casa decimal:

1. Coloque o sensor na solução padrão pH 7

2. Pressione "cal": cal 1 é mostrada. Após o ponto final, a tela exibe automaticamente o valor calibrado ou aquele obtido após a compensação da temperatura.

3. Se "read" for pressionado após a atualização de cal 1, o pH metro pressupõe que apenas um ponto de calibração é requerido. As amostras podem então ser mensuradas.

Para precisão de duas casas decimais:

1. Coloque o sensor na solução padrão pH 4

2. Pressione "cal": cal 2 é mostrada. Após o ponto final, a tela exibe automaticamente o valor calibrado ou aquele obtido após a compensação da temperatura.

3.3.3 Informação sobre o sensor de pH

Para ótima performance:

1. Antes do uso, remova a tampa do sensor e empurre a capa para expor o orifício de preenchimento.

2. Assegure-se de que a solução de preenchimento não esteja mais do que 25 mm abaixo do orifício. Adicione solução de KCl se necessário.

3. Dê pancadinhas leves no sensor para remover as bolhas de ar na junção de cerâmica.

4. Para condicionar o novo sensor mergulhe em tampão pH 7 por duas horas. Não recomenda-se imersão prolongada.

5. Após o uso, cheque o nível da solução de preenchimento, reposicione a capa do orifício e recoloque a tampa molhada contendo tampão pH 7 (se o sensor não for usado por mais de 2 dias, é recomendável colocar solução saturada de KCl na tampa molhada).

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro**		POP nº: **001**
		Edição nº: **01**
Assunto: **Farmacologia**	Projeto: **todos**	Tópico: **equipamento**
Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia**		Válido a partir de: **15/05/2005**

3.3.4 Precauções e limitações

1. Não esfregue a ponta do sensor; apenas remova o excesso de líquido usando papel toalha.

2. Não deixe o sensor em solventes orgânicos, soluções alcalinas fortes, soluções concentradas de fluoreto ou ácido fluorídrico por períodos muito longos. As mensurações nestas soluções devem ser rápidas e logo após o sensor deve ser lavado com água destilada..

3. Após a lavagem, mergulhe o sensor em tampão pH 7 por 2 h.

4. Não faça mensurações em temperaturas fora do limite 0-100ºC.

3.3.5 Manutenção e solução de problemas

O uso prolongado e a idade pode resultar na redução da performance, isto é, resposta demorada, flutuações contínuas, leituras irregulares, etc. isso pode ser causado por:

1. Presença de ar na junção – dê pancadinhas suaves para remover as bolhas

2. Excesso de cristais de KCl – cristais de KCl podem se acumular na ponta do sensor ou perder a coloração. Remova a solução de preenchimento velha e use água destilada morna para dissolver os cristais. Elimine a água e preencha com solução KCl fresca.

3. Junção obstruída – os cristais de KCl podem obstruir a junção. Para testar, elimine o excesso de líquido da ponta do sensor e seque sob aeração por 1 h. Se não aparecerem cristais na ponta do sensor, é porquê a junção está bloqueada. Remova a junção de cerâmica velha, com o auxílio de uma pinça, e substitua por uma nova junção. Dê pancadinhas leves para eliminar as bolhas de ar.

4. Bulbo de pH contaminado – por exemplo, contaminação com proteina/óleo. Se for proteína: mergulhe o sensor em solução de pepsina 10% ajustada ao pH 2 (com HCl) por 30 min. Enxágüe com água destilada e mergulhe em tampão pH 7 por 2 h. Se for óleo: lave a ponta do sensor com solução água-acetona 50%. Não deixe de molho o sensor em solução de acetona porque pode levar a deterioração do lacre. Enxágüe com água destilada e mergulhe em tampão pH 7 por 2 h.

3.3.6 Códigos exibidos e solução de problemas

Veja o manual de operação.

4. Registros e arquivos

Anote no caderno do laboratório que você calibrou o pH metro de acordo com esse POP.

Registre as leituras com a data, projeto e sua assinatura imediatamente.

Anote os problemas do pH metro no caderno e reporte ao cientista principal.

Anote as atividades de manutenção do equipamento no logbook do pH metro.

Quando não estiver sendo usado, guarde o caderno no armário à prova de fogo e nos arquivos após a conclusão do estudo.

Quando o logbook estiver completamente preenchido, o cientista principal deve arquivá-lo.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação e manutenção de pH metro**

POP n0: **001**

Edição n0: **01**

Assunto: **Farmacologia**

Projeto: **todos**

Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Monitoramento de droga terapêutica e laboratório de farmacologia**

Válido a partir de: **15/05/2005**

5 Definições e abreviações

Abreviação	Nome completo e definição
KCl	Cloreto de potássio

6 Referências

Número	Título	Referência ou Link
N/A	N/A	N/A

7 Anotações de alterações

Edição n^0	Substitui	Mudança desde a última edição
01	N/A	Documento novo

8 Apêndices

Número	Título
N/A	Nenhum apêndice para esse POP

APÊNDICE 5

EXEMPLO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO: USO DA BALANÇA OHAUS

Da mesma forma que no exemplo anterior, existem maneiras diferentes de se usar e calibrar uma balança, o que normalmente é feito com base nas instruções do fabricante. O objetivo desse apêndice é mostrar como formatar as instruções para uso de uma balança de acordo com o modelo de procedimento operacional padrão.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

Titulo: **Operação da balança OHAUS**

POP nº: 00**2**

Edição nº: **04**

Assunto: **CMC**

Projeto: **Todos**

Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Unidade de Química**

Válido a partir de: **21/12/2004**

Assinaturas

	Nome	Assinatura	Data
Autor	Myriam Arevalo Herrera	Myriam Arevalo Herrera	02/12/2004
Revisão pelos pares	David Long	David Long	02/12/2004
Revisão pela garantia da qualidade	Nadya Gawadi	Nadya Gawadi	02/12/2004
Aprovação da direção	Debora Kioy	Deborah Kioy	20/12/20054

Finalidade

• Descrever a calibração e operação da balança OHAUS.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação da balança OHAUS**

POP nº: 00**2**

Edição nº: **04**

Assunto: **CMC**

Projeto: **Todos**

Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Unidade de Química**

Válido a partir de: **21/12/2004**

1 Introdução..... 2

2 Responsabilidades..... 2

3 Procedimentos..... 3

3.1 Calibração..... 3

3.1.1 Manutenção diária..... 3

4 Registros e arquivos..... 4

5 Definições e abreviações..... 4

6 Referências..... 4

7 Anotações das alterações..... 5

8 Apêndices..... 5

1 Introdução

2 Responsabilidades

Pessoa ou função	Atividades
Coordenador da unidade de química	Delineamento do procedimento, treinamento do pesquisador assistente
Pesquisador assistente	Revisão do POP. Obediência a esse POP por ocasião da execução do procedimento

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação da balança OHAUS** POP n^0: 00**2**

Edição n^0: **04**

Assunto: **CMC** Projeto: **Todos** Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Unidade de Química** Válido a partir de: **21/12/2004**

3 Procedimentos

3.1 Calibração

Esse procedimento deve ser executado rotineiramente uma vez ao mês e, caso a balança necessite recalibração, esporadicamente

1. Verifique se a balança está nivelada através do indicador de nivelamento tipo bolha atrás do aparelho.
2. Pressione o botão “on” para ligar a balança.
3. Verifique se a unidade de massa está correta (g).
4. Coloque o receptáculo que conterá a amostra sobre o prato da balança.
5. Para tarar a balança, pressione os botões “on/off”; o painel deve mostrar “0,000 g”.
6. Posicione a amostra controle até que a quantidade requerida seja obtida.
7. Remova o receptáculo e a amostra.
8. Assine o caderno ou formulário do usuário todas as vezes que você usar a balança.

3.2 Manutenção diária

1. Providencie um peso controle padrão (sempre o mesmo) e registre o resultado. Recalibre a balança quando o peso controle mostrar um valor diferente.
2. Proteja o prato da balança com uma folha de papel antes da pesagem.
3. Não pese substâncias higroscópicas.
4. Remova os resíduos de substâncias do interior da balança com o auxílio de um pincel.
5. Certifique-se de que a espátula esteja limpa antes do uso.
6. Não pese mais do que 100 g.
7. Assine o caderno ou formulário do usuário todas as vezes que você usar a balança.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação da balança OHAUS**

POP nº: 00**2**

Edição nº: **04**

Assunto: **CMC**

Projeto: **Todos**

Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Unidade de Química**

Válido a partir de: **21/12/2004**

4 Registros e arquivos

Registre os usos e manutenção na folha do usuário QM-02-FMT-017. Essas folhas devem ser arquivadas no arquivo central à medida que são preenchidas. Os valores individuais devem ser registrados nos formulários da pasta do estudo e assinadas. Essa pasta deve ser arquivada no arquivo central no final do estudo.

5 Definições e abreviações

Abreviação	Descrição completa e definição
g	grama

6 Referências

Número	Título	Referência ou link
N/A	N/A	N/A

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Operação da balança OHAUS**

POP n^0: 00**2**

Edição n^0: **04**

Assunto: **CMC**

Projeto: **Todos**

Tópico: **equipamento**

Aplicação: **Unidade de Química**

Válido a partir de: **21/12/2004**

7 Anotações de alterações

Edição n^0	Substitui	Mudança desde a última edição
02	01	Acrescenta instruções sobre o preenchimento da folha do usuário.
03	02	Acrescenta as precauções referentes a substâncias hi gro-scópicas.
04	03	Acrescenta detalhes sobre registros e arquivos.

8 Apêndices

Abreviação	**Título**
N/A	N/A

APÊNDICE 6

EXEMPLO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO: CULTIVO DA LINHAGEM CELULAR T2

O exemplo apresentado objetiva mostrar como adaptar instruções complexas ao modelo. Além das subdivisões finalidade, introdução, responsabilidades, data e arquivo, abreviações, referências, histórico e apêndices, o POP também contém itens sobre segurança, materiais, reagentes, armazenamento, controle de qualidade, técnica de cultura e cálculos.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Cultivo da linhagem celular T2**

POP n^0: 00**3**
Edição n^0: **02**

Assunto: **Descoberta** Projeto: **Todos** Tópico: ensaios

Aplicação: **Biologia** Válido a partir de: **21/06/2005**

Assinaturas

	Nome	Assinatura	Data
Autor	Myriam Arevalo Herrera	*Myriam Arevalo Herrera*	05/05/2005
Coordenador da unidade de biologia celular	David Long	David Long	05/05/2005
Revisão pela garantia da qualidade	Nadya Gawadi	*Nadya Gawadi*	05/05/2005
Diretor científico	Debora Kioy	Deborah Kioy	15/05/2005

Finalidade

• Descrever a técnica de cultivo e descongelamento das células T2 para serem usadas em novos estudos.

Apêndice 6 - Exemplo de um procedimento operacional padrão: Cultivo da linhagem celular T2

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Cultivo da linhagem celular T2**

POP nº: 00**3**
Edição nº: **02**

Assunto: **Descoberta**

Projeto: **Todos**

Tópico: ensaios

Aplicação: **Biologia**

Válido a partir de: **21/06/2005**

1. Introdução..... 3
2. Responsabilidades..... 3
3. Procedimentos..... 3
 3.1. Segurança..... 3
 3.2. Materiais..... 3
  3.2.1. Células..... 4
  3.2.2. Equipamento descartável..... 4
  3.2.3. Aparelhagem..... 4
 3.3. Reagentes e soluções..... 4
  3.3.1. RPMI para lavagem..... 5
  3.3.2. RPMI com soro..... 5
 3.4. Armazenamento..... 5
  3.4.1. Controle de qualidade do procedimento..... 5
 3.5. Cultivo..... 5
 3.6. Resultados e cálculos..... 6
4. Registros e arquivos..... 6
5. Definições e abreviações..... 6
6. Referências..... 7
7. Anotações das alterações..... 7
8. Apêndices..... 7

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Cultivo da linhagem celular T2**

POP nº: 00**3**
Edição nº: **02**

Assunto: **Descoberta**

Projeto: **Todos**

Tópico: ensaios

Aplicação: **Biologia**

Válido a partir de: **21/06/2005**

1 Introdução

Esse procedimento é válido para todo o pessoal da unidade de biologia celular do Instituto de Imunologia, Valley university.

É parte de uma série de procedimentos operacionais padrão utilizando resposta de linfócitos T2.

2 Responsabilidades

Pessoa ou função	Atividades
Coordenador da unidade de biologia celular	Delineamento do procedimento, treinamento do pesquisador assistente
Pesquisador assistente	Revisão do POP. Obediência a esse POP por ocasião da execução do procedimento.

3 Procedimentos

3.1 Segurança

Trate todos os materiais como sendo perigosos. Vista luvas e avental como proteção. Os materiais devem ser lavados em água sanitária (solução de hipoclorito 5%) antes de removê-los do laboratório.

3.2 Materiais

3.2.1 Células

Células T2 congeladas em nitrogênio líquido (frascos com $6x10^6$ células em 1 mL de RPMI + FCS e DMSO 20%)

3.2.2 Equipamento descartável

Frasco de vidro cônico	250 cc [catálogo nº]	[fornecedor]
Micropipetas	20 e 2000 microlitros [catálogo nº]	[fornecedor]
Ponteiras para micropipetas	Novas, estéreis [catálogo nº]	[fornecedor]
Pipetas serológicas	5 e 10 microlitros [catálogo nº]	[fornecedor]
Pipetas Pasteur	Estéreis [catálogo nº]	[fornecedor]
Tubos Falcon	15 mL [catálogo nº]	[fornecedor]

3.2.3 Aparelhagem

Cabine de fluxo laminar	Número do código	Número da sala
Incubadora	37 ºC, 5% CO2 [modelo]	[fornecedor]
Microscópio invertido	[modelo]	[fornecedor]
Centrifuga refrigerada	microcentrífuga [modelo]	[fornecedor]
Câmera	[modelo]	[fornecedor]
Pipetas automáticas	[modelo]	[fornecedor]

3.3 Reagentes e soluções

RPMI	[catálogo nº]	[fornecedor]
Trypan Blue	[catálogo nº]	[fornecedor]
Soro fetal bovino (SFB)	[catálogo nº]	[fornecedor]
HEPES	[catálogo nº]	[fornecedor]
Penicilina	[catálogo nº]	[fornecedor]
NaHCO3	[catálogo nº]	[fornecedor]
NaOH 1 M	[grau] [catálogo nº]	[fornecedor]
HCl 1M	[grau] [catálogo nº]	[fornecedor]
Água destilada	Estéril	Produção laboratorial própria

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Cultivo da linhagem celular T2** POP nº: 00**3**
Edição nº: **02**

Assunto: **Descoberta** Projeto: **Todos** Tópico: ensaios

Aplicação: **Biologia** Válido a partir de: **21/06/2005**

3.3.1 RPMI para lavagem

Pese :

• 10,4 g RPMI

• 5,95 g HEPES

• 2 g NaHCO3

• 1 mL penicilina

Coloque os materiais num Erlenmeyer. Complete com 1 L de água destilada estéril e agite até completa dissolução dos solutos. Ajuste o pH com 1 M NaOH ou 1 M HCl se necessário. Passe através de filtro de 0.22 μ e armazene em garrafas a 4ºC durante até 15 dias.

3.3.2 RPMI com soro

1. Em 900 mL da solução acima, adicione 100 mL de SFB

2. Misture e armazene em garrafas a 4ºC durante até 15 dias.

3.4 Armazenamento

RPMI	Garrafas estéreis 500 mL e 1000 mL	Refrigerador 2-8ºC por até 15 dias
SBF	Tubos estéreis 500 mL	Freezer -70ºC até uso

3.4.1 Controle de qualidade do procedimento

Envie o meio de cultura para que a esterilidade seja testada no laboratório de esterilização.

3.5. Cultivo

1. Prepare o meio de cultura e os reagentes de acordo com o respectivo POP (ref. 1).

2. Após o descongelamento, faça a contagem das células segundo o respectivo POP(ref. 2), fazendo um diluição 1:10 com azul de trypan para verificar a viabilidade das células (deve ser >50%, ou descongele outro frasco)

3. Ressuspenda as células em um frasco de 250 mL contendo meio RPMI 1640 com 10% SFB.

4. Incube a 37 ºC e 5% CO2 por 24 h.

5. A partir desse ponto, a cultura celular é processada de acordo com o plano de estudo, dependendo do experimento.

6. As células remanescentes são rotuladas (data, identificação e contagem) e congeladas segundo o respectivo POP (ref. 3).

7. Limitação do procedimento: se ocorrer atraso no uso das células, estas devem ser armazenadas a 4 ºC por no máximo 24 h.

3.6 Resultados e cálculos

Conte as células no microscópio (nº de células x 10^3 x diluição x volume de células no meio) para estimar o n^0 células/mL.

4 Registros e arquivos

Registre todos os pesos e volumes nos cadernos do laboratório. Registre os reagentes, incluindo os números dos lotes. Registre a identificação do frasco de células e todas as condições de cultivo.

5 Definições e abreviações

Abreviação	Descrição completa e definição
SBF	Soro bovino fetal
HEPES	Ácido 4-(2 hidroxietil)-1-piperazina etanosulfônico
RPMI	Roswell Park Medical Institute (meio de cultura)

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

LOGO

Titulo: **Cultivo da linhagem celular T2**

POP nº: 00**3**
Edição nº: **02**

Assunto: **Descoberta**

Projeto: **Todos**

Tópico: ensaios

Aplicação: **Biologia**

Válido a partir de: **21/06/2005**

6 Referências

Número	Título	Referência ou link
1	POP para preparação de reagentes e meios de cultura	CL-01-POP-002
2	POP para descongelamento de células	CL-01-POP-004
3	POP para congelamento de células	CL-01-POP-003
4	Rose RR et al. Manual of clinical laboratory immunology, 3rd edition	Washington DC, American Society for Microbiology, 1986
5	Weir DM, Cellular immunology	In: Handbook of experimental immunology, vol.2, 3rd edition. Oxford, 1978

7 Anotações de alterações

Edição n⁰	Substitui	Mudança desde a última edição
02	01	Mudanças na fonte de SFB. Acrescenta detalhes sobre registros e arquivos.

8 Apêndices

Número	Título
1	Controle de amostras armazenadas em nitrogênio líquido (CL01-FMT-002)

APÊNDICE 7

MODELO E INSTRUÇÕES PARA CURRICULUM VITAE (CV)

A finalidade desse apêndice é orientar como preencher o modelo de curriculum vitae (CV), embora existam outros meios de se apresentar um CV. Seja esse o modelo ou outro qualquer, lembre-se de incluir detalhes suficientes para que as informações possam ser verificadas. A última seção é inteiramente opcional.

CV DE NOME, SOBRENOME

Nome e **sobrenome**	**Tel:**
Título (se relevante) **ou letras:**	**Celular:**
Endereço completo: incluir CEP e País.	**e-mail:**

1 Sumário

Escreva uma breve descrição de sua atividade até o presente momento.

Não escreva mais do que 20 linhas.

2 Carreira

Postos e principais responsabilidades	**Referências**
Escreva o posto mais recente primeiro e continue em ordem cronológica reversa Data de início – data de fim (ou continua) Título do cargo Nome da organização Endereço ou website Lista das principais responsabilidades e tarefas	Nome e cargo do seu gerente Acrescente número do telefone caso essa pessoa consentir em servir de referência para você (se necessário)
Data de início – data de fim (ou continua) Título do cargo Nome da organização Endereço ou website Lista das principais responsabilidades e tarefas ....e assim por diante	Nome e cargo do seu gerente Acrescente número do telefone caso essa pessoa consentir em servir de referência para você (se necessário)

CV DE NOME, SOBRENOME

Educação

Novamente escreva em ordem cronológica reversa, listando primeiro a mais recente qualificação. Fica a seu critério decidir onde parar – inclua os níveis educacionais que achar mais relevantes para o propósito em questão.

Data de início, data de conclusão	Título da qualificação, instituição, cidade, pais
Data de início, data de conclusão	Título da qualificação, instituição, cidade, pais
Data de início, data de conclusão	... e assim por diante.

Educação adicional e treinamento

Escreva em ordem cronológica reversa, incluindo o nome do curso ou programa, o nome da instituição e o pais, bem como as data de início e conclusão. Cursos de especialização científica e outros mais gerais (por exemplo, cursos de administração, comunicação e línguas) são de interesse.

• ABC

• XYZ

3 Membro de sociedades profissionais e científicas e postos de responsabilidade

Data de início, data de conclusão ou continuação	Nome da sociedade Sua posição dentro da sociedade (membro, secretário, tesoureiro – como apropriado)
Data de início, data de conclusão	...e assim por diante

CV DE NOME, SOBRENOME

4 Publicações

Data	Nome da publicação (título completo), volume e número. Escreva o nome dos co-autores
Data	... e assim por diante

5 Línguas

Nome da língua, escreva se é fluente e se escreve e/ou fala. Também liste as línguas que você lê ou entende, mesmo que você não fale ou escreva bem.

6 Informações técnicas

Liste sua habilidades caso houver.

7 Dados pessoais

Data de nascimento

Nacionalidade

Estado civil (opcional) – casado, solteiro, filhos

Interesses (opcional) – poderá ser interessante incluir seu envolvimento com a sua comunidade local, como por exemplo a escola de seus filhos, a participação em eventos esportivos e musicais, pois isso demonstra habilidades organizacionais, sua energia, persistência e entusiasmo.

Não inclua afiliações religiosas ou políticas, estado de saúde, orientação sexual ou situação financeira.

Assinatura: *Nome Sobrenome*

Data

APÊNDICE 8

MODELO E EXEMPLO PARA REGISTRO DE TREINAMENTO

Esse modelo objetiva salvaguardar as principais informações sobre os treinamentos realizados na instituição, como tipo e conteúdo do treinamento, bem como as assinaturas e datas do instrutor e da pessoa treinada. Normalmente, há um instrutor e várias pessoas treinadas.

Se dois colegas colaboraram com um novo procedimento operacional padrão, será necessário documentar o treinamento recebido nesse POP e descrever o conteúdo, o que inclui até mesmo uma oficina de trabalho sendo realizada sobre esse novo POP. Nesse caso não importa quem tem a função de instrutor ou treinando.

REGISTRO DE TREINAMENTO

[Nome] [Sobrenome]

Treinamento	Assinatura da pessoa treinada/data	Assinatura do instrutor /data
Uso do pH metro 01/05/2005	Nadya Gawadi 01/05/2005	Andrew Walubo 01/05/2005
Pesagem com balança OHAUS 07/05/2005	Nadya Gawadi 07/05/2005	Myriam Herrera 07/05/2005
Cultivo da linhagem celular T2 09-10/05/2005	Nadya Gawadi 10/05/2005	Myriam Herrera 10/05/2005

APÊNDICE 9

DIAGRAMA: DOCUMENTAÇÃO PRESCRITIVA E DESCRITIVA E TREINAMENTO

O diagrama abaixo mostra outra forma de apresentar a hierarquia dos documentos prescritivos e descritivos, dentro do contexto do treinamento, como forma de transformar instruções escritas em atividades administradas. Note que as disposições normativas são amplificadas dentro das divisões. Ao contrário, os detalhes relacionados com os dados brutos são concentrados e abreviados no relatório, que posteriormente é sumarizado na publicação. Esta é resumida ainda mais para uso final (por exemplo, um compêndio ou monografia governamental).

APÊNDICE 10

ADAPTAÇÃO DAS PQPB A PEQUENOS GRUPOS DE PESQUISA OU PESQUISADORES INDIVIDUAIS

Os instrumentos de gestão apresentados como PQPB também aplicam-se a pequenos grupos ou pesquisadores individuais, embora algumas adaptações sejam necessárias.

	Grupo pequeno	Indivíduo
Organização e pessoal	Obtenha a concordância sobre a distribuição do trabalho e estabeleça uma lista das responsabilidades e atividades. Essa lista deve abranger: • Como alterar a finalidade e o conteúdo do estudo. • Uso e manutenção de equipamento. • Uso e cuidado dos animais (se pertinente). • A estrutura da pasta de estudo e como registrar dados. • Quem deve escrever e quem deve revisar o relatório. • Como arquivar dados e espécimes. • Como, onde e quando publicar e como dividir a autoria do trabalho. • Ética. • Segurança e biossegurança. Registre os endereços e atividades de qualquer outra unidade de pesquisa que ofereça serviços. Atualize e arquive os CVs cuidadosamente Guarde os registros dos treinamentos de todos os membros do grupo.	Escreva uma lista sobre "coisas para fazer" relativa as suas próprias responsabilidades e atividades. Registre os endereços e atividades de qualquer outra unidade de pesquisa que ofereça serviços. Atualize e arquive seu próprio CV e do pessoal de outras unidades que ofereçam serviços. Guarde os registros dos treinamentos realizados.

	Grupo pequeno	Indivíduo
Instalações, equipamentos	Verifique se as instalações e equipamentos são adequados para o estudo e qual a disponibilidade dos mesmos para o período pretendido. Assegure-se de que a calibração e manutenção do equipamento é conduzida e documentada. Escreva os procedimentos para uso do equipamento e certifique-se de que todo o grupo utiliza os mesmos procedimentos.	Verifique se as instalações e equipamentos são adequados para o estudo e qual a disponibilidade dos mesmos para o período pretendido. Assegure-se de que a calibração e manutenção do equipamento é conduzida e documentada. Escreva e siga os procedimentos para uso do equipamento.
Documentação	Organize uma coleção de folhas de dados e distribua os mesmos ao grupo (ou cadernos ou computadores se necessário)	Planeje como a documentação sobre o estudo será estruturada antes de começá-lo.
Documentação prescritiva	Escreva um plano de estudo, com data e assinatura. Escreva as alterações feitas no plano, incluindo data e assinatura POPs: Decida quais procedimentos padronizar e acorde como autorizar e assinar ou siga o texto principal deste documento. Esses documentos podem ser escritos a mão em cadernos	Escreva um plano de estudo, com data e assinatura. Escreva as alterações feitas no plano, quando necessário, incluindo data e assinatura . POP: faça uma descrição cuidadosa por escrito dos procedimentos usados e siga-os. Atualize a descrição quando necessário, guardando sempre as versões prévias. Esses documentos podem ser escritos a mão em cadernos.

Apêndice 10 -Adaptação das PQPB a pequenos grupos de pesquisa ou pesquisadores individuais

	Grupo pequeno	**Indivíduo**
Documentação descritiva	Registros: siga o texto principal Relatório: siga o texto principal Arquivo: siga o texto principal Esses documentos podem ser escritos a mão em cadernos.	Registros: siga o texto principal Relatório: procure colegas (se possível) que se disponham a revisar o relatório. Arquivo: organize seus registros, espécimes e relatórios, faça um sumário dos mesmos e armazene-os cuidadosamente. Esses documentos podem ser escritos à mão em cadernos.
Relatórios de estudos	Mesmo pertencendo a um grupo pequeno é possível que um colega revise seu relatório para confirmar se o mesmo reflete os dados primários gerados durante o estudo	Peça a alguém ligado a outro departamento ou universidade para revisar seu relatório, a fim de garantir que o mesmo é uma apresentação exata do estudo e seus resultados.
Publicação	Tenha cuidado em não comprometer suas chances de patentear o produto de seu trabalho. Veja o documento principal	Tenha cuidado em não comprometer suas chances de patentear o produto de seu trabalho. Veja o documento principal.

APÊNDICE 11

"O QUE FAZER" – UMA PEQUENA LISTA DE ATIVIDADES QUE PRECISAM SER IMPLEMENTADAS

A tabela abaixo resume os pontos mais importantes para conformidade com as PQPB. A lista tem o objetivo de facilitar a implementação; não pretende ser completa mas orientar a Instituição de pesquisa para saber se está de acordo com os requisitos fundamentais das PQPB. A lista também ajudará na preparação do treinamento do pessoal nos requisitos das PQPB.

Organização (seção 4.1)
Sumário dos requisitos dessa seção
Política de qualidade e responsabilidades do pessoal (seção 4.1.1)
• A instituição de pesquisa deve estabelecer uma política com relação às suas práticas de qualidade.
• As responsabilidades do pessoal de cada nível devem ser definidas e documentadas.
Pessoal e treinamento (seção 4.1.2)
• Todo pessoal deve ter a descrição da sua função por escrito.
• Todos os participantes do estudo devem manter seus CVs atualizados.
• Todos os registros de treinamento do pessoal devem ser mantidos atualizados.
Recursos físicos (seção 4.2)
Sumário dos requisitos dessa seção
Recursos físicos (seção 4.2)
• As instalações devem proporcionar proteção adequada a fim de evitar colocar os estudos em risco devido a misturas, confusão ou contaminação cruzada.
• O equipamento deve ser adequado para uso no estudo; a adequação deve estar amparada por documentação.
• Um programa de calibração e manutenção do equipamento deve ser estabelecido, documentado e mantido.

Apêndice 11 - “O que fazer” -Uma pequena lista de atividades que precisam ser implementadas

Documentação (seção 4.3)

Sumário dos requisitos dessa seção

Generalidades (seção 4.3)

• Os institutos de pesquisa devem guardar documentos prescritivos e descritivos.

• Os institutos de pesquisa devem se assegurar que existem registros completos de todas as atividades de estudo, de forma a possibilitar a completa reconstrução do mesmo.

Projeto de pesquisa e plano de estudos (seção 4.3.1)

• O instituto de pesquisa deve definir a diferença entre projeto de pesquisa e plano de estudo.

• O instituto de pesquisa deve ter diretrizes para a produção, revisão e aprovação de projetos de pesquisa.

• O instituto de pesquisa deve ter diretrizes referentes a produção, revisão e aprovação dos planos de estudos.

• Cada estudo individual deve estar subordinado a um plano de estudo detalhado (um estudo = um plano de estudo).

• O instituto de pesquisa deve adequar o formato e uma lista do conteúdo mínimo do plano de estudo como recomendado pelas PQPB.

• O instituto de pesquisa deve deixar claro que a assinatura do cientista principal no plano de estudo indica que ele/ela tem a responsabilidade total pela sua condução de acordo com o plano e segundo as PQPB.

Procedimentos operacionais padrão (POPs) (seção 4.3.2)

• Cada instituto de pesquisa deve estabelecer POPs apropriados abrangendo as atividades e os estudos realizados na instituição.

• O conteúdo dos POPs deve seguir um formato adequado definido pelo instituto.

• O instituto deve implementar um sistema para a gestão dos POPs que abranja a elaboração, assinaturas, edição, modificação, remoção e arquivamento.

• O instituto deve oferecer e registrar os treinamentos em POPs.

Registros adequados (seção 4.3.3)

• Cada instituto de pesquisa deve implementar regras relativas ao registro dos dados brutos.

• Os dados brutos e outros registros devem ser suficientemente detalhados e completos para assegurar a rastreabilidade e reconstrução do estudo.

• Quando computadores são usados para adquirir, modificar, manipular ou arquivar dados, os dados brutos devem ser claramente definidos.

Apêndice 11 - “O que fazer” -Uma pequena lista de atividades que precisam ser implementadas

Documentação (seção 4.3)

Sumário dos requisitos dessa seção

Cadernos (seção 4.3.4)

• O instituto de pesquisa deve definir sobre em que situações o uso de cadernos é compulsório e quando o uso de arquivos com folhas soltas é preferível para o registro dos dados brutos.

• O instituto de pesquisa deve ter normas sobre o preenchimento dos cadernos e folhas de coleta de dados, além de diretrizes para o manuseio de todos os tipos de dados, amostras e espécimes.

Relatório dos resultados (seção 4.3.5)

• Cada estudo deve ser o tema de um relatório (um estudo = um relatório).

• O relatório deve representar precisa e verdadeiramente os dados brutos.

• O relatório deve conter uma discussão científica dos resultados e uma conclusão.

• Todas as alterações no plano de estudo original devem ser explicadas no relatório.

• Embora outros especialistas possam contribuir com seções do relatório e assinar a interpretação de seus resultados, o cientista principal tem a responsabilidade global pelo conteúdo do relatório e sua interpretação científica.

A***rmazenamento e arquivo dos registros*** (seção 4.3.6)

• Um sistema de identificação e indexação de documentos (em cadernos ou folhas, na forma impressa ou eletrônica) deve ser estabelecido antes do estudo começar, para garantir a completa rastreabilidade do estudo, bem como a rápida recuperação dos documentos dos arquivos.

• Os documentos relacionados com o estudo devem ser arquivados juntos ao término do estudo.

• O acesso e a recuperação dos documentos e dados deve ser limitada apenas ao pessoal autorizado.

Supervisão/controle de qualidade (seção 4.4)

Sumário dos requisitos dessa seção

Revisão sobre as qualificações do pessoal (seção 4.4.1)

• O instituto de pesquisa deve verificar as qualificações do pessoal durante o processo de recrutamento.

• O instituto de pesquisa deve, periodicamente, revisar as qualificações do pessoal em relação às suas responsabilidades.

Verificação dos resultados e relatórios (seções 4.4.2 e 4.4.3)

• O cientista principal é o responsável primordial pela qualidade, integridade e confiabilidade dos resultados do estudo.

• O administrador mais antigo é o responsável pela revisão oportuna e rotineira dos dados do estudo.

• O instituto de pesquisa deve providenciar para que a verificação das atividades de estudo e dos resultados seja realizada por pessoas independentes.

• A auditoria do relatório e o rastreamento de todos os resultados até os dados brutos devem ser viabilizados.

Apêndice 11 - “O que fazer” -Uma pequena lista de atividades que precisam ser implementadas

Práticas de publicação (seção 4.5)

Sumário dos requisitos dessa seção

Práticas de publicação (seção 4.5)

• O instituto de pesquisa deve ter uma política escrita sobre as publicações. Essa política deve conter instruções específicas para:

- ▫ Autoria
- ▫ Revisão pelos pares
- ▫ Patentes
- ▫ Integridade dos dados – incluindo publicação dos resultados negativos do estudo
- ▫ Situações em que múltiplas publicações são permitidas.
- ▫ Fórum preferido (por exemplo, revista, conferência, sessão de pôsteres)

Considerações éticas (seção 4.6)

Sumário dos requisitos dessa seção

Considerações éticas (seção 4.6)

• O instituto de pesquisa deve estabelecer altos padrões éticos e possuir um código escrito, ao qual todo o pessoal ficará subordinado. Esse código deve abranger pessoas, animais e ambiente.

• Em particular, o código deve ressaltar a necessidade de respeitar os direitos humanos.

• O código deve abranger o bem estar dos animais e a proteção do ambiente.

• O instituto de pesquisa deve constituir um comitê de ética para avaliar as implicações de seus programas de pesquisa e aprovar os procedimentos padrões e os estudos individuais.

Biossegurança (seção 4.6.1)

• O instituto de pesquisa deve estabelecer, por escrito, os procedimentos para trabalho com materiais perigosos, incluindo os materiais biológicos e químicos.

ISBN 978-85-99016-13-8

TDR/Organizaçao Mundial da Saùde
20, Avenida Appia
1211 Genebra 27 – Suíça

Fax: (+41) 22 791-4854
tdr@who.int
www.who.int/tdr

Av. Augusto de Lima, 1715 - Barro Preto
30.190-002 - Belo Horizonte / MG
Brasil

Tel.: (+55) 31 33497700
Fax.: (+55) 31 32953115

www.cpqrr.fiocruz.br